

Aus dem Bereich der klinischen Medizin, Klinik für Innere Medizin III,
Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg /Saar
Direktor Prof. Dr. med. M. Böhm

**Befunde der transösophagealen Echokardiographie bei
ineffektiver Antikoagulation vor elektrischer Kardioversion
bei Vorhofflimmern**

DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2005

Vorgelegt von: Christina Kristen
Geboren am 01.03.1977 in Saarbrücken

**Befunde der transösophagealen Echokardiographie bei
ineffektiver Antikoagulation vor elektrischer Kardioversion
bei Vorhofflimmern**

Results of the transesophageal echocardiography before electrical
cardioversion of ineffectively anticoagulated patients with atrial fibrillation

Inhaltsverzeichnis:

1. Zusammenfassung.....	4
Summary.....	6
2. Einleitung.....	7
2.1. Epidemiologie des Vorhofflimmerns.....	7
2.2. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns.....	7
2.3. EKG- Charakteristika	8
2.4. Ätiologie	10
2.5. Verlaufsform	11
2.6. Komplikationen des Vorhofflimmerns	13
2.6.1. Symptomatik	13
2.6.2. Embolische Komplikationen.....	14
2.7. Therapie des Vorhofflimmerns	15
2.7.1. Thrombembolieprophylaxe	17
2.7.2. Frequenzkontrolle	18
2.7.3. Rhythmuskontrolle	19
2.7.3.1. Durchführung einer Rhythmisierung	19
2.7.3.2. Kardioversion.....	20
2.7.4. Rhythmus- versus Frequenzkontrolle.....	21
2.7.5. Rezidivprophylaxe	22
2.8. Eigene Fragestellung.....	22
3. Material und Methodik.....	23
3.1. Patientenkollektiv.....	23
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
3.2. Epidemiologie und sozioökonomische Faktoren.....	24
3.2.1. Grunderkrankungen.....	24
3.2.1. Begleiterkrankungen.....	24
3.2.3. Medikation.....	25
3.3. Arrhythmie.....	25
3.4. Antikoagulation.....	26
3.4.1. Dauer der Antikoagulation.....	26
3.4.2. Antikoagulationswerte.....	26

3.4.3. Effektivität und Ineffektivität der Antikoagulation.....	27
3.5. Echokardiographie.....	27
3.5.1. Transthorakale Echokardiographie.....	27
3.5.2. Transösophageale Echokardiographie.....	28
3.6. Elektrische Kardioversion.....	29
3.7. Nachbeobachtung.....	29
3.8. Statistik.....	30
4. Ergebnisse.....	31
4.1. Gesamtergebnis.....	31
4.2. Epidemiologische Einflussfaktoren auf den Befund der transösophagealen Echokardiographie.....	33
4.2.1. Geschlecht.....	33
4.2.2. Alter	35
4.2.3. Grunderkrankungen.....	36
4.2.4. Begleiterkrankungen.....	38
4.2.5. Medikation.....	38
4.3. Arrhythmie.....	40
4.3.1. Dauer der aktuellen arrhythmischen Episode.....	40
4.4. Antikoagulation.....	41
4.4.1. Dauer der Antikoagulation.....	41
4.4.2. Eingesetzte Antikoagulantien.....	42
4.4.3. Effektivität und Ineffektivität der Antikoagulation.....	43
4.5. Echokardiographie.....	46
4.5.1. Transthorakale Echokardiographie.....	46
4.5.2. Transösophageale Echokardiographie.....	47
4.6. Zusammenfassung der wichtigsten Daten der Patientengruppe mit weniger als 21 Tage Antikoagulation.....	48
4.7. Nachbeobachtung.....	50
5. Diskussion.....	51
6. Literaturverzeichnis.....	65
7. Anhang.../...Publikationen.....	77
8. Danksagung.....	83
9. Lebenslauf.....	84

1. Zusammenfassung:

Entsprechend der aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern sollten die Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern über eine Dauer von mehr als 48h mindestens 3- 4 Wochen vor elektrischer Kardioversion effektiv (INR 2- 3) antikoaguliert werden, um das Embolierisiko nach Rhythmisierung zu senken. Im klinischen Alltag werden vor geplanter Kardioversion häufig INR- Werte unterhalb des therapeutischen Bereichs dokumentiert. In diesen Fällen muss die Kardioversion verschoben werden und eine erneute Phase der Antikoagulation vorgeschaltet werden. Alternativ hat es sich in vielen Kliniken durchgesetzt, bei diesen Patienten eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Thrombenausschluß durchzuführen.

Ziel unserer Untersuchung war es nachzuschauen, wie häufig pathologische Befunde, z.B. Thrombenbildung, in der transösophagealen Echokardiographie dieser Patientengruppe nachweisbar sind und ob diese Befunde bestimmten Einflussfaktoren unterliegen.

Es wurden 56 Patienten in die Studie aufgenommen, die ein chronisch persistierendes Vorhofflimmern hatten und vor geplanter elektrischer Kardioversion ineffektiv antikoaguliert waren. Als Vergleichsgruppe wurden 22 Patienten herangezogen, die aus medizinischen Gründen kürzer als 3 Wochen antikoaguliert waren, und somit vor elektrischer Kardioversion zum Thrombenausschluß einer transösophagealen Echokardiographie zugeführt wurden.

Bei allen Patienten wurde nach 3-wöchiger Phase der Antikoagulation vor elektrischer Kardioversion eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Nach Thrombenausschluß erfolgte die elektrische Kardioversion. Bei Thrombennachweis wurden die Patienten wieder 4 Wochen antikoaguliert und einem erneuten TEE zugeführt. Nach erfolgreicher Kardioversion wurden die Patienten 4 Wochen lang nachbeobachtet.

Wir konnten bei 5/56 (9%) der Patienten einen linksatrialen Thrombus (LAT) nachweisen. Ein spontaner Echoktrast (SEC) ohne Thrombennachweis konnte bei 10 Patienten (18%) diagnostiziert werden. Ein SEC und gleichzeitig ein LAT traten bei keinem der untersuchten Patienten auf. Ein unauffälliges TEE zeigte sich bei 41/56 (73%) der Patienten. Bezüglich der untersuchten klinischen, demographischen und anamnestischen Daten (Informationen zur Person, Epidemiologie des Vorhofflimmerns, Antikoagulation, Resultate der transthorakalen Echokardiographie (TTE) und des TEE's, Informationen zur Kardioversion, kardiologische

Grunderkrankung, Begleiterkrankung, Medikation, Nachbeobachtungsphase bezüglich der Antikoagulation, des Vorhofflimmerns, Embolien) bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Insbesondere die Dauer der ineffektiven Antikoagulation hatte keinen Einfluss auf die Bildung von linksatrialen Thromben. Patienten mit spontanem Echokontrast hatten kein erhöhtes thrombembolisches Risiko.

Während der Nachbeobachtungsphase kam es in keiner der Gruppen zu einem thrombembolischen Ereignis.

Bei ineffektiver Antikoagulation ist unabhängig von der Zeitspanne der Ineffektivität eine transösophageale Echokardiographie vor elektrischer Kardioversion zum Thrombenausschluß indiziert.

Summary:

In according to the current guidelines for the treatment of atrial fibrillation all patients with persistend atrial fibrillation for more than 48 hours should undergo an effective anticoagulation (INR 2-3) for at least 3-4 weeks before electrical cardioversion. This therapy is necessary to reduce the risk of thrombembolism. In the clinical practice doctors often see an ineffective anticoagulation before elective electrical cardioversion. In these cases one has to delay the electrical cardioversion and to start again with a new period of anticoagulation. In many hospitals transesophageal echocardiography will be performed to exclude left atrial thrombi instead of a new period of anticoagulation for 3 weeks. The aim of our study was to investigate if certain parameters influence the incidence of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation.

56 patients with chronic persistent, non-rheumatic atrial fibrillation and with a period of ineffective anticoagulation before cardioversion were enrolled in this study.

The comparative group consisted of 22 patients who were anticoagulated less than 3 weeks because of medical reasons. Before electrical cardioversion all patients with an ineffective anticoagulation had to undergo transesophageal echocardiography to exclude cardiac thrombi. After excluding a thrombus the elective cardioversion followed. But if a thrombus was detected by transesophageal echocardiography the patients did not have a cardioversion and they received an anticoagulation therapy for 4 weeks again followed by a new TEE.

After successful cardioversion the patients were observed during a period of 4 weeks.

9% (5/56) of patients had left atrial thrombus and 28% (10/56) had spontaneous echocontrast (SEC) without thrombi. No patients did have SEC and atrial thrombi at the same time.

Concerning echocardiographic, demographic and clinical parameters we could not find important differences among the patients with SEC, LAT or with a normal echocardiography. In our study patients with SEC did not have a higher thrombembolic risk.

During the observing period after cardioversion we didn't see any kind of systemic thrombembolism.

A transesophageal echocardiography has to be indicated to exclude cardiac thrombi before electrical cardioversion independent of the duration of the ineffective anticoagulation.

2. Einleitung:

2.1. Epidemiologie des Vorhofflimmerns:

Vorhofflimmern stellt mit einer Prävalenz von 0,4 – 0,9% der Erwachsenenbevölkerung die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar. Schätzungsweise sind in Deutschland etwa 800.000 Menschen betroffen. Die Häufigkeit dieser Arrhythmie nimmt in Abhängigkeit vom Alter ab dem 40. Lebensjahr um etwa 0,1 – 0,2% pro Jahr zu und liegt bei der Bevölkerungsgruppe über 60 Jahren bei 2 – 4%, jenseits des 65. Lebensjahres bis zu 10% und 12% bei den über 75jährigen (KANNEL et al, 1982; LÜDERITZ et al, 1998; JUNG et al, 2001). Daneben begünstigen insbesondere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel die arterielle Hypertonie und die koronare Herzerkrankung das Auftreten von Vorhofflimmern (EZEKOWITZ et al, 2003).

2.2. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns:

Multiple kreisende Erregungen im Vorhofmyokard liegen dem Aufrechterhalten des Vorhofflimmerns zugrunde. In einigen Studien konnte herausgefunden werden, dass zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns mindestens 6 Wiedereintrittskreise notwendig sind und ein Triggermechanismus, der das Vorhofflimmern auslöst, vorhanden sein muss (HOFFMANN et al, 2002). Häufig liegen Erregungsbildungsstörungen wie zum Beispiel atriale Extrasystolen oder supraventrikuläre Tachykardien vor, die das Vorhofflimmern triggern können. Bei Patienten ohne kardiale Grunderkrankungen als Triggermechanismus, entstehen häufig Foci an den Pulmonalvenenmündungen, durch bis dorthin reichende linksatriale Muskelfasern.

Auslösemechanismen für das Auftreten des Vorhofflimmerns können zum Beispiel Veränderungen des autonomen Tonus, eine akute oder chronische Vorhofbelastung sowie ektope Foci sein (COUMEL, 1996; FALK, 1998; JUNG et al, 2001).

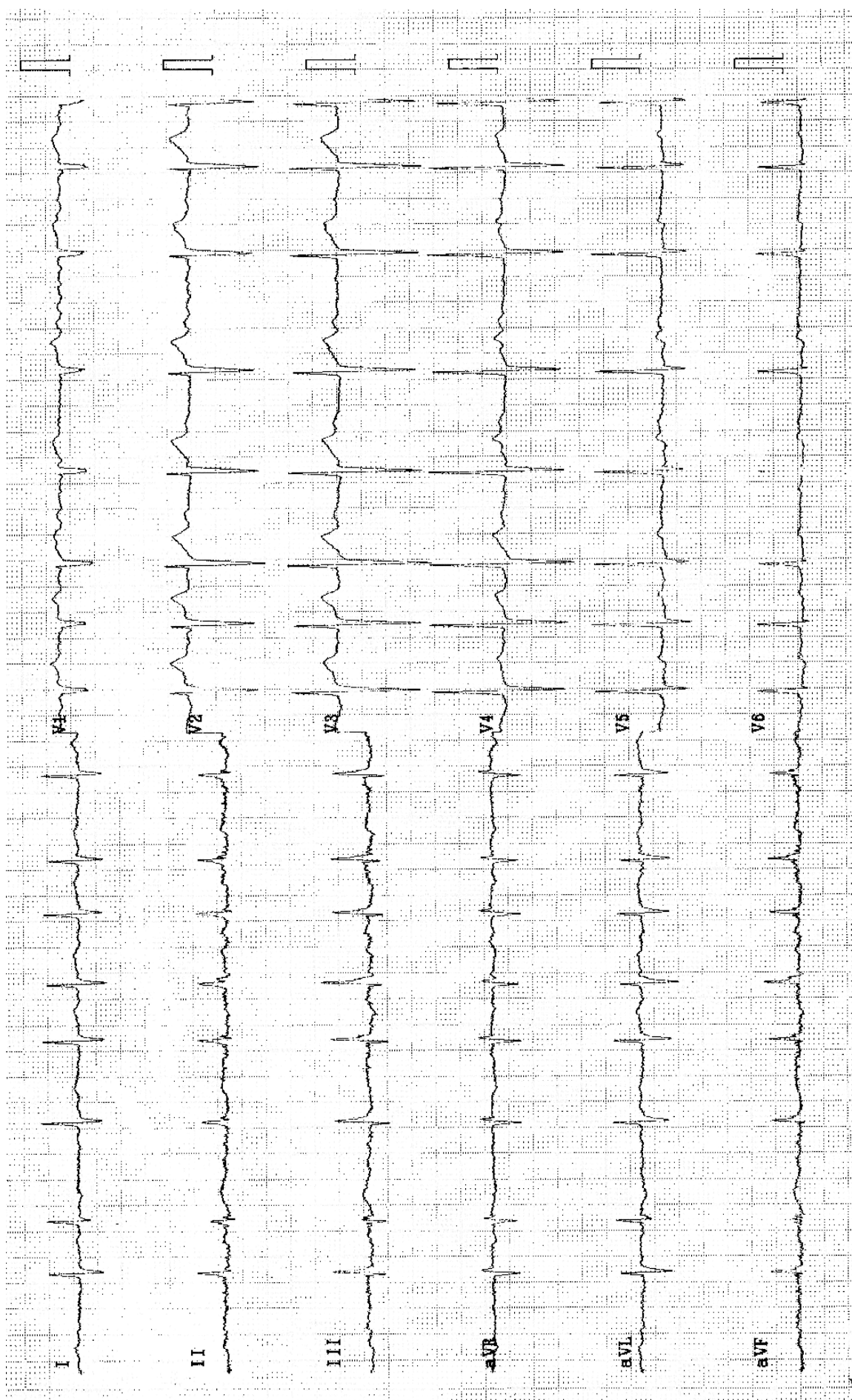
2.3. EKG- Charakteristika:

Häufig wird Vorhofflimmern bei einer Routineuntersuchung während einer elektrokardiographischen Untersuchung entdeckt. Im EKG ist das Vorhofflimmern durch sogenannte fibrillatorische Vorhofkomplexe charakterisiert, die am einfachsten in II, III, aVF und V1 zu erkennen sind. Hierbei handelt es sich um hochfrequente unregelmäßige Vorhofaktionen mit arrhythmischer Überleitung auf die Kammern. Normale, regelmäßige P - Wellen sind ersetzt durch schnelle Oszillationen oder fibrillierende Wellen, die sich in Größe, Ausdehnung und zeitlichem Einfall unterscheiden. Sie sind assoziiert mit einer irregulären, häufig schnellen ventrikulären Antwort, wenn die AV - Überleitung intakt ist (FUSTER et al, 2001), (Abbildung 1). Regelmäßige RR - Abstände sind dennoch möglich, wenn gleichzeitig ein AV - Block vorliegt.

Man unterscheidet zwischen einer normofrequenten absoluten Arrhythmie mit 60 bis 100 Kammeraktionen pro Minute, einer bradykarden Form ($< 60 / \text{min}$) und einer tachykarden absoluten Arrhythmie mit > 100 Kammeraktionen pro Minute. Meist liegen Vorhofaktionen von 240 bis 320 Schlägen pro Minute vor (FUSTER et al, 2001).

Abbildung 1: 12- Kanal- EKG

Oberflächen-EKG einer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern in den Extremitätenableitungen I, II, III und aVR, aVL, aVF, sowie den Brustwandableitungen V₁ bis V₆.

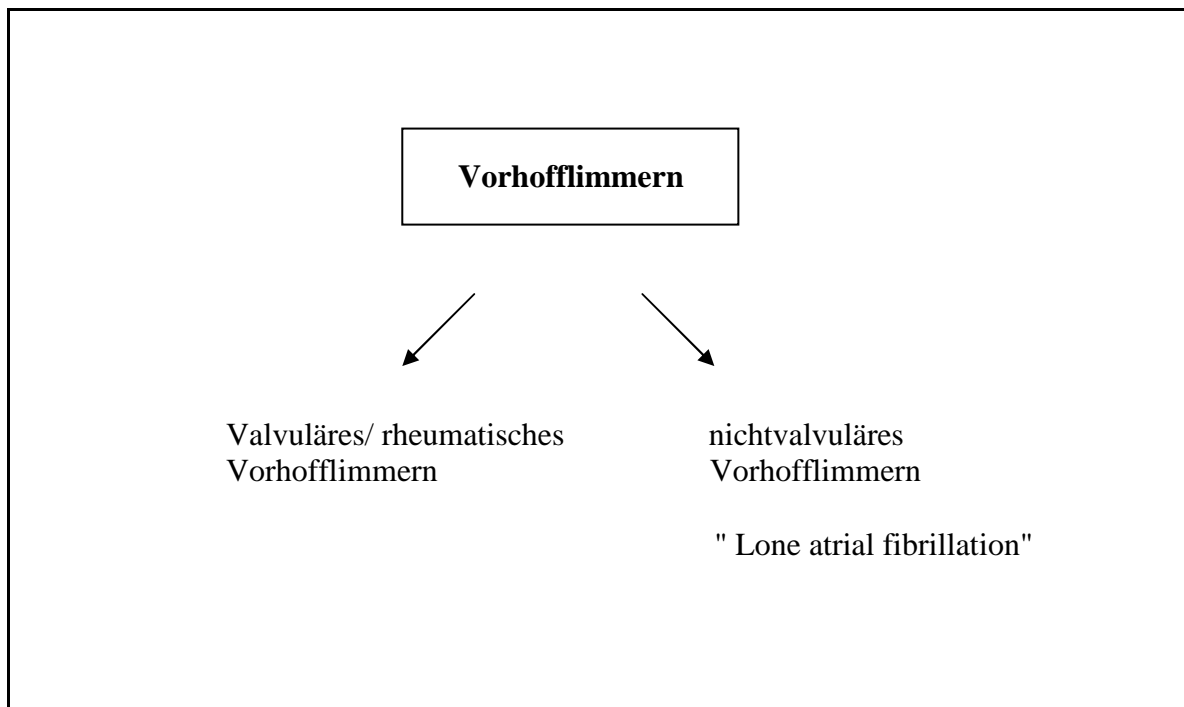


2.4. Ätiologie:

Vorhofflimmern kann verschiedenen Ätiologien zugrunde liegen. Es kann in einem normalen, gesunden Herzen ohne Pathogenese entstehen. In diesem Fall spricht man dann von "lone atrial fibrillation". Es kommt häufig bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) vor, ohne relevante kardiopulmonale Erkrankungen. Diese Patienten haben eine gute Prognose bezüglich der Entstehung von Thromben und der Mortalität. Entstehen kann das Vorhofflimmern aber auch durch eine Mitralklappenstenose infolge einer rheumatischen Genese; man spricht dann von rheumatischem oder valvulärem Vorhofflimmern. Liegen ursächlich für das Vorhofflimmern keine Veränderungen an den Herzklappen vor, spricht man von nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Dies ist das am häufigsten auftretende Vorhofflimmern (Abbildung 2). Diese Einteilung ist entscheidend zur Bestimmung des Thromboembolierisikos für den Patienten. Bei Vorhofflimmern valvulären Ursprungs liegt ein 17-fach erhöhtes Risiko vor, einen Schlaganfall zu erleiden, bei nicht-valvulärer Genese ein 5,6-fach erhöhtes Risiko (KANNEL et al, 1982; WIPF et al, 1990).

Hypertonie und hypertensive Herzerkrankung (28,9%), Atherosklerose (24,7%), rheumatische Herzerkrankungen (17,5%), Mitralklappenerkrankung und Kardiomyopathie stellen die häufigsten kardialen Grunderkrankungen dar, die dem Vorhofflimmern zugrunde liegen. Vorhofflimmern kann den frühen postoperativen Verlauf nach kardiochirurgischen Eingriffen bei etwa 30% der Patienten komplizieren (JUNG et al, 2001; ALMASSI et al, 1997). Neben einer kardialen Erkrankung können auch extrakardiale Begleiterkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern vergesellschaftet sein: pulmonale Erkrankungen wie COPD (17,5% der Patienten), Diabetes mellitus (12,7% der Patienten), Thyreotoxikose (5,2% der Patienten) (CAMM et al, 1997).

Abbildung 2 fasst die möglichen Ätiologien des Vorhofflimmerns zusammen:



2.5. Verlaufsform:

Neben der entsprechenden zugrundeliegenden Ursache für das Vorhofflimmern, wird diese Form der supraventrikulären Arrhythmie auch in Hinblick ihres zeitlichen Verlaufes klassifiziert.

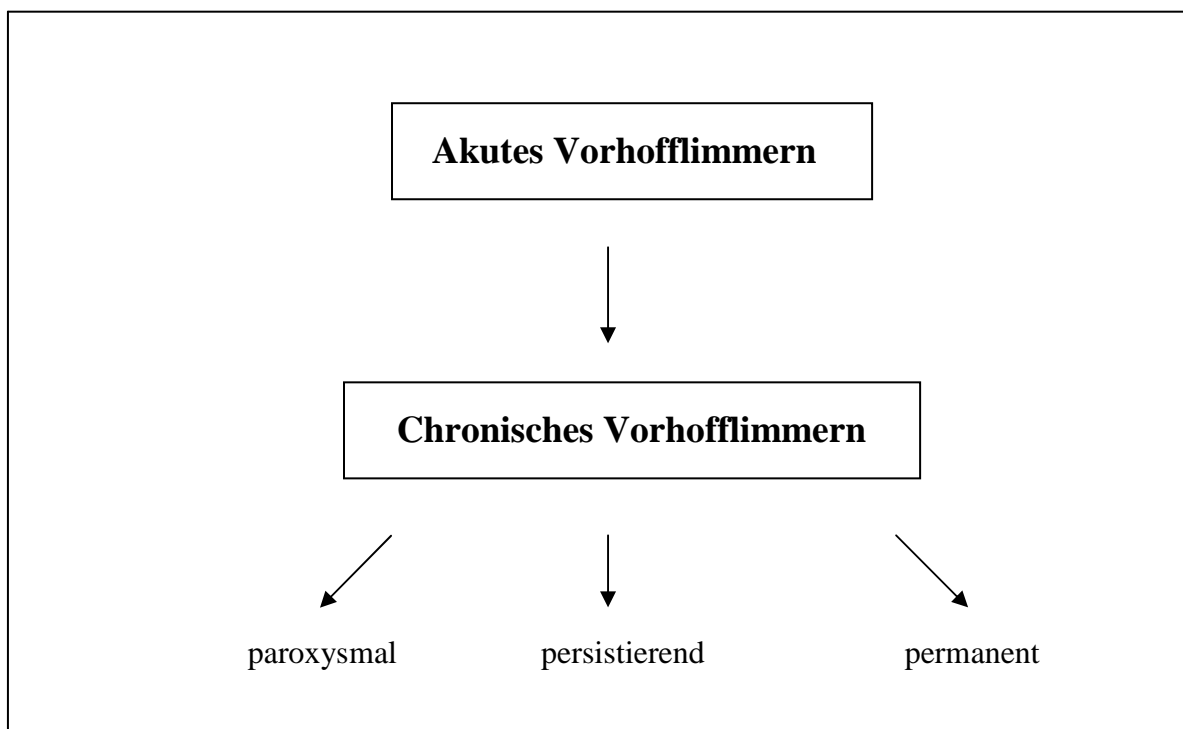
Im klinischen Alltag unterscheidet man generell zwischen einem akuten Vorhofflimmern und einem chronischen. Unter dem akuten Ereignis versteht man in der Regel die Erstmanifestation der Arrhythmie, welche in bis zu 80% der Fälle innerhalb 24 Stunden spontan zu einem Sinusrhythmus konvertiert. Da diese Form des Vorhofflimmerns nur ein geringes thrombembolisches Risiko trägt, stellt sich hier in der Regel die Frage einer Antikoagulation nicht. Chronisches Vorhofflimmern wird unterteilt in paroxysmal, persistierend und permanent.

Paroxysmales Vorhofflimmern limitiert sich selbst innerhalb 24 Stunden bis 7 Tage. Hält die Arrhythmieepisode darüber hinaus länger an und kann nur durch pharmakologische oder elektrische Kardioversion beendet werden, spricht man von persistierendem Vorhofflimmern. Unter permanentem Vorhofflimmern versteht man, dass es nicht gelingt einen Sinusrhythmus herzustellen, oder laut Einschätzung des Arztes eine Kardioversion nicht mehr zum Erfolg führt.

Abbildung 3 verdeutlicht nochmals diese Zusammenhänge:

Abbildung 3:

Klassifizierung des Vorhofflimmerns:



Der Übergang von paroxysmalem über persistierendes in permanentes Vorhofflimmern führt zu Veränderungen des Vorhofes, allgemein bekannt unter "atrial remodeling". Darunter versteht man eine pathophysiologische Anpassung des Vorhofes an den veränderten Rhythmus. Man unterscheidet hierbei zwischen strukturellen Veränderungen und elektrophysiologischen Veränderungen am Herzen.

2.6. Komplikationen des Vorhofflimmerns:

Vorhofflimmern führt oft zu vielfältigen Symptomen.

2.6.1. Symptomatik:

Die Symptomatik hängt wesentlich von der Herzfrequenz und der Herzleistung ab. Daher kann das klinische Bild einer Arrhythmieepisode bei Vorhofflimmern von der Zufallsdiagnose bei einem beschwerdefreien Patienten bis hin zu einer ausgeprägten Symptomatik durch eine kardiale Dekompensation reichen. Dazwischen existiert eine große Bandbreite von möglichen klinischen Symptomen.

- Palpitationen: 69%
- Tachykardie: 28,7%
- Schweißausbruch: 2,4%
- Luftnot: 11,1%
- Herzschmerzen: 9,6%
- Schwindel: 6,5%
- Polyurie: 0,5% , Oberbauch- und Kopfschmerzen: je 5%

(PATTEN et al, 2004)

2.6.2. Embolische Komplikationen:

Embolische Komplikationen gelten als die Hauptproblematik bei Vorhofflimmern. In der Framingham-Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Mortalitätsrate im Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern doppelt so hoch war wie in der gesunden Kontrollgruppe unabhängig von den begleitenden kardiovaskulären Erkrankungen (KANNEL et al, 1982; BENJAMIN et al, 1998; REIFFEL, 2003). Ursächlich dafür waren vor allem die auf das Vorhofflimmern zurückzuführenden thrombembolischen und kardiovaskulären Erkrankungen. In der SPAF - Studie wiederum zeigte sich, dass es keinen wesentlichen Unterschied gibt bei paroxysmalem und permanentem Vorhofflimmern bezüglich der Häufigkeit des Auftretens thrombembolischer Ereignisse (3,2 vs 3,3%) (SPAF 1992). Bei Patienten mit vorausgegangenen ischämischen Attacken liegt ein deutlich erhöhtes Risiko vor, thrombembolische Komplikationen zu erlangen: 10 - 12% Schlaganfälle pro Jahr. Diese Patienten profitieren von einer Antikoagulation (FUSTER et al, 2001).

Ein geringes Embolierisiko findet man bei Patienten mit sogenanntem "Lone AF". In einer Studie in Olmsted County wurde ein Patientenkollektiv mit Lone AF bezüglich des Auftretens von Schlaganfällen beobachtet. Die jährliche Schlaganfallrate liegt bei 1,3%. Die Patienten waren jünger als 60 Jahre und hatten klinisch sowie echokardiographisch keine Hinweise auf das Vorhandensein einer kardiopulmonalen Erkrankung (KOPECKY et al, 1987).

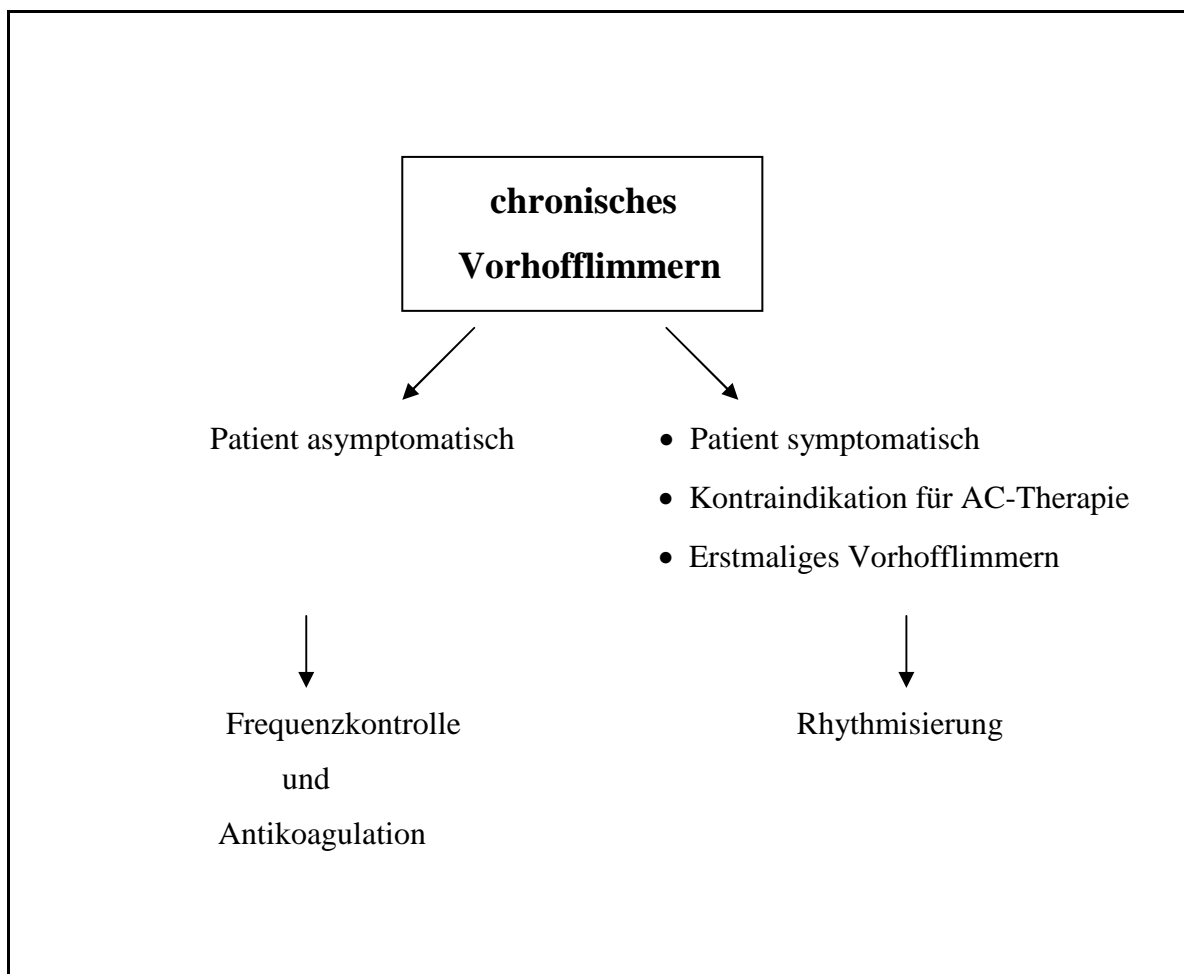
Vorhofflimmern per se stellt noch keine Indikation für eine Antikoagulation dar, erst wenn Risikofaktoren für einen Schlaganfall hinzukommen. Solche Risikofaktoren sind zum Beispiel eine vorhandene Mitralstenose, Mitralinsuffizienz, eine schon stattgehabte Embolie, koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter über 75 Jahre, Hyperthyreose, $EF < 30\%$ (ANDRESEN et al, 1994; SCHMIDT, 1994). In der SPAF-Studie hat man das jährliche Embolierisiko bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren bestimmt: Patienten mit idiopatischem Vorhofflimmern und ohne das Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren hatten mit 0,8% pro Jahr ein sehr niedriges Embolierisiko. Bei Vorhandensein von 1-2 Faktoren stieg das Risiko auf 3,8% an. Ließen sich bei einem Patienten 3 oder mehr Parameter nachweisen, betrug das Risiko einer embolischen Komplikation 7,8% (Hart, 2000). Ermittelt wurden die Risikofaktoren echokardiographisch und anamnestisch.

2.7. Therapie des Vorhofflimmerns:

Es gibt verschiedene Therapiestrategien AF zu behandeln, die sich zum einen auf die Behandlung der Arrhythmie per se beziehen, zum anderen auf die Prävention einer Thrombembolie.

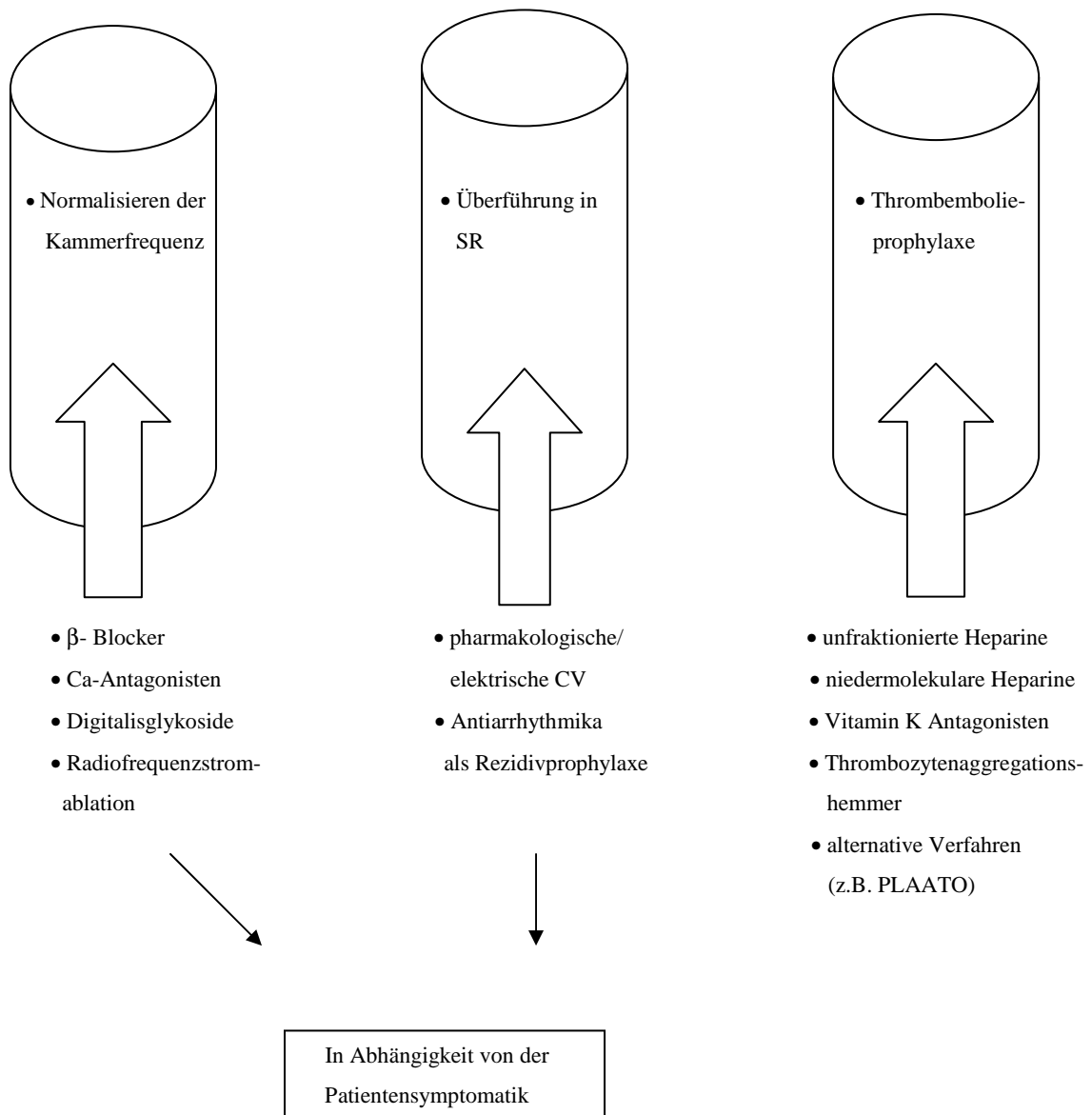
Die Therapie des Vorhofflimmerns ist im Wesentlichen abhängig von der Symptomatik des Patienten: asymptomatische Patienten werden nicht kardiovertiert, sondern einer Frequenzkontrolle und antikoagulatorischen Therapie zugeführt. Rhythmisierungsversuche, medikamentöser oder elektrischer Art, würde man bei symptomatischen Patienten oder bei erstmaligem Auftreten der Arrhythmie durchführen (Abbildung 4) (JUNG et al, 2001).

Abbildung 4: Therapiestrategien:



Der Rhythmisierung schließt sich meist eine Rezidivprophylaxe mit Antiarrhythmika an.
Die Abbildung 5 stellt nochmals die Therapie bei Vorhofflimmern dar.

Abbildung 5:



2.7.1. Thrombembolieprophylaxe:

Durch eine effektive Thrombembolieprophylaxe kann das Mortalitätsrisiko bei Vorhofflimmern wesentlich gesenkt werden. Patienten mit Vorhofflimmern nicht-valvulärer Genese erleiden in 4-6% der Fälle innerhalb eines Jahres einen zerebralen Insult, der kardio-embolisch bedingt ist. In der BAATAF-Studie kam es in der Patientengruppe mit Vorhofflimmern unter Warfarin-Therapie zu 2,25 Todesfällen/ Jahr; in der Kontrollgruppe ohne Antikoagulationstherapie zu 5,9 Todesfällen/ Jahr (JUNG et al, 2001). Etwa 75% aller Thrombembolien betreffen das zerebrale Stromgebiet. Bei 60-70% der Patienten mit Vorhofflimmern enden die hirnebolischen Ereignisse tödlich oder es kommt zu bleibenden Behinderungen (CAIRNS et al, 1991). Das Vorhandensein von Risikofaktoren beeinflusst die Therapie des Vorhofflimmerns wesentlich (SCHUCHERT et al, 2002). Nachweislich kann das jährliche Risiko eines thrombembolischen Ereignisses um 47- 86% reduziert werden, wenn eine effektive Antikoagulation mit Warfarin appliziert wird. Da sich aber durch eine Antikoagulationstherapie die Häufigkeit von Blutungen erhöht, müssen bei jedem Patienten individuell Nutzen und Risiko einer solchen Therapie gegeneinander abgewägt werden. Intrakranielle oder retroperitoneale Blutungen fanden sich in einer Kontrollgruppe mit gesunden Patienten bei ca. 1% pro Jahr, unter einer oralen Antikoagulation bei 1,3% pro Jahr (SCHUCHERT et al, 2002). Die Effektivität einer oralen Antikoagulation hängt vom INR (international normalized ratio) ab. Der Ziel-INR ist entsprechend der Leitlinien für Vorhofflimmern nach Herzklappenersatz bzw. valvulärem Vorhofflimmern 2,5-3,5 oder höher; bei nicht- valvulärem Vorhofflimmern lautet der Ziel-INR 2-3 (FUSTER et al, 2001). Ob ASS und Clopidogrel wirklich eine effektive Antikoagulation zur Reduktion der Schlaganfallinzidenz bewirken, ist durch Studien noch nicht belegt worden. ASS 325 mg wird nur bei Patienten mit einem Alter von mehr als 60 Jahren und ohne Herzerkrankungen verabreicht. Patienten bis 60 Jahre und lone AF benötigen überhaupt keine antikoagulatorische Therapie. Sobald ein Patient einen der oben angeführten Risikofaktoren für einen Schlaganfall aufweist, wird eine orale Antikoagulation empfohlen (FUSTER et al, 2001).

Vor und nach geplanter elektrischer oder medikamentöser Kardioversion bei Vorhofflimmern empfiehlt sich eine 3-4wöchige Antikoagulation, um eine Thrombenbildung im Herzen zu verhindern. Nachweislich konnte die Embolierate auf 0-1,6% gesenkt werden.

Eine Kardioversion ohne vorherige Antikoagulation führt in 5-7% der Fälle zu Thrombembolien (COLLINS et al, 1995).

Mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) können Vorhofthromben mit fast 100%iger Spezifität, Sensitivität und negativ prädiktivem Wert identifiziert werden (ICSH/ICTH, 1985; DANIEL et al, 1991; SPAF, 1996; CHANNER, 1999). Zusätzlich können Flussgeschwindigkeiten im Vorhofohr gemessen werden und der Patient auf Vorhandensein eines spontanen Echokontrastes im Vorhof untersucht werden. Beide Parameter können Hinweise für eine Stase im Vorhof und somit für ein thrombogenes Milieu sein (EAFT, 1993; BLACK et al, 1994; SINGER, 1998; STELLBRINK et al, 2000). Bei ineffektiver Antikoagulation vor Kardioversion wird eine transösophageale Echokardiographie zum Thrombenausschluss durchgeführt. Dieses Konzept wird auch angewendet, wenn die Vorphase einer Antikoagulation vor Kardioversion vermieden werden soll.

Der Ausschluss von im linken Vorhofohr vorhandenen Thromben schützt nicht vor dem möglichen Auftreten einer Thrombembolie nach erfolgreicher Kardioversion, wenn die Patienten nicht effektiv antikoaguliert waren (FUSTER et al, 2001)

Eine weitere Möglichkeit eine Thrombenbildung und somit eine eventuelle Embolisation zu verhindern kann mit einer neueren Methode, die sich „Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion“ (PLAATO) nennt, erreicht werden. Dabei wird kathetergeführt ein selbstexpandierender Nitinol-Schirm und einer Polytetrafluorethylen- Membran im linken Vorhofohr platziert. Dadurch kann verhindert werden, dass sich dort ein Thrombus bildet bzw. festsetzt (SIEVERT et al, 2002, STÖLLBERGER et al, 2003, HANNA et al, 2004). Diese Methode wird aber nur bei Patienten angewandt, bei denen eine Kontraindikation zur Antikoagulation besteht. Langzeitbeobachtungen dieses Verfahrens zur Sicherheit und Effektivität stehen aber noch aus.

2.7.2. Frequenzkontrolle:

Die Frequenzkontrolle ist besonders wichtig in der Akutbehandlung des Vorhofflimmerns. Unter Frequenzkontrolle versteht man, dass es zu einer Limitierung der Herzfrequenz kommt. Angestrebt wird hierbei eine mittlere Kammerfrequenz von unter 90 Schlägen pro

Minute. Eine Normalisierung der Herzfrequenz erreicht man durch die Hemmung der AV-Überleitung. Hierfür verabreichbare Medikamente sind: β -Rezeptorenblocker, Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp und Digitalisglykoside. Diese pharmakologische Therapie ist der erste Behandlungsschritt bei diagnostiziertem Vorhofflimmern und wird beibehalten, solange sich unter Medikamenteneinnahme keine klinischen Symptome einstellen.

Bei refraktärer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern gibt es auch die Möglichkeit, über die Radiofrequenzstromablation (RF-Ablation) des AV-Knotens die Herzfrequenz zu reduzieren. Bei dieser invasiven Technik wird der AV-Knoten ablatiert. Nachfolgend wird in der Regel ein frequenzadaptiver Herzschrittmacher implantiert (Camm, 1997; Ozcan et al, 2001; Tsai et al, 2003).

2.7.3. Rhythmuskontrolle:

Der Sinusrhythmus kann unter Verwendung optimaler Techniken in etwa 95% der Fälle durch elektrische Kardioversion wiederhergestellt werden (Goldman, 1960; Ewy, 1992). Die Kardioversion per se scheint unabhängig vom Modus mit einer zusätzlichen Beeinträchtigung der linksatrialen Funktion einherzugehen ("atrial stunning"). Dies entspricht einem thrombogenen Milieu und führt somit zu einem erhöhten Embolierisiko (Petersen et al, 1989). Die Konversion des Vorhofflimmerns in einen Sinusrhythmus kann auf verschiedene Arten erfolgen: spontan, das heißt ohne Fremdeinwirkung, medikamentös oder elektrisch. Bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern kommt es in bis zu 60% der Fälle innerhalb von 48 Stunden zu einer Spontankonversion (Darius et al, 1998).

2.7.3.1. Durchführung einer Rhythmisierung:

Zuerst werden die Patienten mindestens 4 Wochen antikoaguliert. Wenn diese Antikoagulation über den kompletten Zeitraum als effektiv zu werten ist, wird der Patient elektrisch kardiovertiert. Während dieser Phase muss der Patient wiederum antikoaguliert und

je nach klinischer Einschätzung rezidivprophylaktisch mit Antiarrhythmika weiterbehandelt werden (JOGLAR et al, 2004). Alternativ besteht die Möglichkeit eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Thrombenausschluss und anschließend eine elektrische Kardioversion (CV) durchzuführen. Diese Methode wird häufig gewählt, wenn die Dauer der Antikoagulation verkürzt werden soll.

Liegt der Patient während der ersten Antikoagulation mit den Gerinnungsparametern außerhalb des therapeutischen Bereiches, so wird entsprechend der Leitlinien für die Behandlung von Vorhofflimmern, eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um eine Thrombenbildung im Bereich des linken Vorhofs, besonders des Vorhofohres, auszuschließen. Erst daran anschließend kommt es zur elektrischen Kardioversion, oder aber bei Vorhandensein eines Thrombus zu einer neuerlich 4-wöchige Antikoagulation (FUSTER et al, 2001; JOGLAR 2004).

2.7.3.2. Kardioversion:

Zur medikamentösen Kardioversion von Vorhofflimmern können Antiarrhythmika der Klasse Ic (Flecainid und Propafenon) und der Klasse III (Amiodaron) verabreicht werden (BREITHARDT et al, 1994). Von den verwendeten Medikamenten haben Propafenon und Flecainid bei chronischem Vorhofflimmern besten Konversionsraten, mit 60-80%, versus Sotalol mit 25-35% und Amiodaron mit 40-60%. Gerade bei der medikamentösen Kardioversion hängt die Erfolgsrate von der Dauer der aktuellen Arrhythmieepisode ab. Es konnte gezeigt werden, dass sie bei akutem, also frisch aufgetretenem Vorhofflimmern häufig einen Sinusrhythmus wieder herstellen (SPÄTH, 1993).

Seit den 60er Jahren konnte sich die elektrische Kardioversion als Therapie bei Vorhofflimmern etablieren. Erstmals eingeführt wurde dieser Therapieansatz 1962 von Lown (LOWN 1964). Das Prinzip dieser Kardioversion ist eine synchronisierte, R- Zacken getriggerte Schockabgabe durch einen Defibrillator. Hierbei handelt es sich um biphasische Schockformen.

Nach erstmaliger nicht erfolgreicher Kardioversion lassen sich bei einem neuerlichen Versuch bessere Resultate erzielen, wenn der Patient zuvor Antiarrhythmika der Klasse II oder III

eingenommen hat (VAN GELDER et al, 1991). Die konventionelle externe, transthorakale elektrische Kardioversion ist in 5-30% der Fälle ineffektiv bei der Konversion von persistierendem Vorhofflimmern (DE SILVA et al, 1980). In diesen Fällen könnte ein Sinusrhythmus durch eine interne Kardioversion erreicht werden, wobei diese Form der Kardioversion nur selten durchgeführt wird. Im Gegensatz zur externen Kardioversion wird bei der Internen nur geringe Energien zur Konversion benötigt, im Mittel 8,7 - 6,4 J (LÜDERITZ, 1998).

Bei beiden Arten der elektrischen Kardioversion ist 3-4 Wochen vor und bis 4 Wochen nach der Konversion eine Antikoagulation nötig, um eine Thrombenbildung zu verhindern.

2.7.4. Rhythmus- versus Frequenzkontrolle:

Vier große Studien in den letzten Jahren (PIAF, STAF, RACE, AFFIRM) sind auf beide Therapieformen eingegangen und haben sie näher miteinander verglichen.

Beide Verfahren, sowohl die Kontrolle der Kammerfrequenz als auch die Rückführung in den Sinusrhythmus sind häufig eingesetzte Therapieverfahren bei Vorhofflimmern. Die Entscheidung, welches der beiden Verfahren eingesetzt wird entscheidet sich nach der Symptomatik des Patienten. Die entsprechenden Studien haben gezeigt, dass es durch Rhythmisierung zu keiner Prognoseverbesserung kommt. Die Frequenzkontrolle stellt den ersten Therapieschritt bei Vorhofflimmern dar (HOHNLOSER et al, 2000; CHUNG, 2003). Die Patienten müssen sich aber weiterhin einer antikoagulatorischen Therapie unterziehen, die lediglich bei jungen Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren unterlassen bleiben kann. Die frequenzkontrollierte Therapie führt zu weniger Krankenhausaufenthalten und somit zu erheblicher Kostenersparnis. Im Rahmen der Rhythmuskontrolle ist eine Antikoagulation nur noch für 4 Wochen post Kardioversion notwendig. Das bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko. Die RACE und AFFIRM - Studien haben gezeigt, dass in beiden Gruppen ein vergleichbares Risiko für Schlaganfällen besteht und raten daher an, die Antikoagulation auch bei Patienten mit neuerlichem Sinusrhythmus und gleichzeitigem Vorhandensein von Risikofaktoren trotzdem fortzuführen (The AFFIRM-Study, 2002; WYSE et al, 2002; HAGENS et al, 2004).

2.7.5. Rezidivprophylaxe:

Nach Durchbrechen des Vorhofflimmerns sollte eine Rezidivprophylaxe eingeleitet werden, wenn es sich um ein rezidivierendes Vorhofflimmern handelt. Das Risiko eines Rezidivs ist in den ersten 4 Wochen nach erfolgter Kardioversion besonders hoch. Generell sind nach einigen Jahren bei Amiodaron als Rezidivprophylaxe mit Rezidivraten zwischen 30- 45% zu rechnen, (HOHNLOSER et al, 2000; ROY et al, 2000). Die Indikation zur medikamentösen Rezidivprophylaxe besteht entsprechend der ACC/AHA/ESC Richtlinien bei hochsymptomatischen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, bei Rezidiv nach Kardioversion, wenn die Antiarrhythmika toleriert werden (FUSTER et al, 2001). Bei vorbestehendem linksatrialen Thrombus kann es infolge Wiedereinsetzen der mechanischen Vorhofaktivität im elektrischen Sinusrhythmus, die bis zu mehreren Wochen verzögert sein kann, zu einer erhöhten Thrombemboliegefahr kommen. Die kardiale Dysfunktion kann unterschiedlich lange andauern, im Wesentlichen abhängig von der Dauer des Vorhofflimmerns und findet sich bei allen Arten der Konversion in den Sinusrhythmus (KHAN, 2003; SCHIMPF et al, 2003). Deshalb ist es wichtig, dass den Patienten auch noch mindestens 4 Wochen lang nach der Kardioversion Antikoagulantien verabreicht werden.

2.8. Eigene Fragestellung:

Eine 3- bis 4-wöchige Antikoagulation vor elektiver elektrischer Kardioversion von Vorhofflimmern gilt als anerkannte Maßnahme zur Reduktion thrombembolischer Ereignisse. Im klinischen Alltag werden in dieser Phase jedoch häufig ineffektive Antikoagulationswerte nachgewiesen. Bei lückenhafter Antikoagulation wird vor der Kardioversion eine transösophageale Echokardiographie zum Thrombenausschluss durchgeführt. Diese Methode ist mittlerweile auch als alternatives Konzept etabliert, wenn die Vorphase einer Antikoagulation vor Kardioversion vermieden werden soll. Ziel unserer Untersuchung war es, den Einfluss der Dauer einer ineffektiven Antikoagulation auf den Nachweis von Vorhofthromben und staseinduzierte Phänomene mittels TEE zu untersuchen und zudem klinische und echokardiographische Befunde dieser Kollektive zu vergleichen.

3. Material und Methodik:

3.1. Patientenkollektiv:

Das Patientenkollektiv setzt sich ausschließlich aus stationären und ambulanten Patienten der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes / Homburg zusammen. Da es sich um eine retrospektive Erhebung handelt, erstreckt sich der Erfassungszeitraum vom 1. März 1998 bis zum 31. März 1999. Alle Patienten, die in diesem Zeitraum eine TEE¹ - Untersuchung bei Vorhofflimmern zum Ausschluss eines kardialen Thrombus hatten, wurden in die Untersuchung miteinbezogen. Die hierfür notwendigen Daten entnahmen wir den archivierten Krankenblättern, Ambulanzunterlagen oder durch die Patienten selbst.

Nach Erörtern der genauen Fragestellung verschafften wir uns einen Überblick über das in Frage kommende Patientenkollektiv. Um ein möglichst homogenes und dadurch vergleichbares Patientengut vorzufinden, wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien:

Alle von uns aufgenommenen Patienten hatten ein symptomatisches, chronisches persistierendes Vorhofflimmern nicht-rheumatischer Genese. Die untere Altersgrenze legten wir bei 18 Jahren fest. Alle Patienten mussten eine mindestens 21-tägige Antikoagulation vor elektrischer Kardioversion mit einer nachweislichen ineffektiven Antikoagulationsphase aufweisen. Im Klinikum haben sich diese Patienten vor der elektiven elektrischen Kardioversion einer transösophagealen Echokardiographie zum Thrombenausschluss unterzogen. Anhand eines normierten Erhebungsbogens (Abbildung 1 im Anhang) wurden sozioökonomische, klinische, epidemiologische und echokardiographische Parameter erfasst. Die Daten wurden anhand der archivierten Krankenblätter, Ambulanzunterlagen, Dokumentationen durchgeführter echokardiographischer Untersuchungen und durch Be-

fragung der behandelnden Hausärzte bzw. Internisten erhoben. Zur Erhebung der Anamnese und die Erfassung der Daten im Rahmen der Nachbeobachtung wurden die Patienten telefonisch befragt.

3.2. Epidemiologie und sozioökonomische Faktoren:

3.2.1. Grunderkrankungen:

Kardiale Grunderkrankungen können einen erheblichen Einfluß auf den Verlauf einer Arrhythmie haben. Daher sahen wir es als wichtig an, auch diesen Parameter in unserer Untersuchung näher zu begutachten.

Als kardiale Grunderkrankungen definierten wir Erkrankungen, die ursächlich für die Arrhythmie verantwortlich waren (vgl. Fragebogen im Anhang). Bei Ausschluss einer Grunderkrankung sprachen wir von idiopathischem Vorhofflimmern. Bei gleichzeitigem Vorliegen mehrere Grunderkrankungen erfolgte die Zuordnung nach hämodynamischer oder pathophysiologischer Priorität.

3.2.2. Begleiterkrankungen:

Da nachgewiesen auch nicht-kardiale Erkrankungen, sogenannte Begleiterkrankungen, einen Einfluß auf die Ausprägung und den Verlauf einer Arrhythmie sowie auf die Wirksamkeit bestimmter antikoagulatorischer und antiarrhythmischer Medikamente haben, berücksichtigten wir auch eventuell vorliegende Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. Bei Diabetes mellitus unterschieden wir nochmals genauer den zugrundeliegende Typ: Typ 1 und Typ 2. Der Kreatininwert sollte uns Aufschluß darüber geben, ob der Patient an einer Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2) leidet oder nicht. Unter sonstigen Begleiterkrankungen zählten wir: arterielle Verschlusserkrankungen, Status nach bzw. laufende Chemotherapie.

3.2.3. Medikation:

Abgesehen von dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen, können auch bestimmte Medikamente einen Einfluß auf den Verlauf der Arrhythmie und der Therapie ausüben. Unter den Begriff der Begleitmedikation fielen alle Medikamente, die während der Antikoagulations- und Kardioversionsphase verabreicht wurden. Wir erfassten alle Medikamente, richteten aber ein besonderes Augenmerk auf: Digitalis, β -Blocker, Kalzium-Antagonisten, ASS, Antiarrhythmika, blutdrucksenkende Medikamente, ACE-Hemmer, Diuretika. Alle nicht-kardialen Medikationen schrieben wir dem Begriff „sonstige Begleitmedikation“ zu. ASS zählten wir nicht zu den Antikoagulantien, da es pharmazeutisch zu den Thrombozytenaggregationshemmern zu rechnen ist und nachweislich keinen zuverlässigen Schutz vor einer Thrombenbildung im Rahmen einer elektrischen Kardioversion gewährleistet.

3.3. Arrhythmie:

Unser Patientenkollektiv mit nicht-rheumatischem, chronisch persistierendem Vorhofflimmern stellt den Hauptanteil der wegen Arrhythmie hospitalisierten Patienten dar. Es wurden Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, unabhängig davon ob ein Erstereignis oder rezidivierende Episoden von Vorhofflimmern vorlagen. Vorhofflattern wurde zu Beginn der Untersuchung zwar nicht ausgeschlossen, wurde aber bei keinem der Patienten diagnostiziert. Wir erhoben Daten bezüglich der Dauer der aktuellen Arrhythmieepisode gemäß dem Abstand, in Tagen, zwischen dem letztmalig dokumentierten Sinusrhythmus und der erstmaligen Dokumentation der aktuellen Arrhythmie. Konnten wir die genaue Dauer der Arrhythmie nicht nachvollziehen, ordneten wir diesen Patienten das Merkmal "unbekannte Dauer der Arrhythmie“ zu.

3.4. Antikoagulation:

3.4.1. Dauer der Antikoagulation:

Die Dauer der Antikoagulation wurde in Tagen angegeben und auf die aktuelle Arrhythmieepisode bezogen. Vorausgesetzt wurde eine mindestens 21-tägige Antikoagulation, die der geplanten elektrischen Kardioversion vorausgegangen war und während der eine Phase einer ineffektiven Antikoagulation dokumentiert worden war.

3.4.2. Antikoagulationswerte:

Als relevante Antikoagulationswerte der Vitamin-K-Antagonisten wählten wir den INR-Wert, da dieser international standardisiert und somit allgemeingültig ist. Der Quick-Wert hingegen variiert stark mit der verwendeten Reagenz und lässt somit keine valide Statistik zu. In den meisten Fällen lagen uns die INR-Werte sofort oder aber spätestens nach einer Rückfrage beim behandelten Arzt vor. In den Fällen, in denen kein INR bestimmt wurde, ermittelten wir diese Werte anhand der Chargennummer der verwendeten Reagenzien für den Quick-Wert. Die verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmen ließen uns dann die entsprechende Umrechnungstabellen für den Quick- in INR-Wert zukommen. Für unfractioniertes Heparin erfassten wir den PTT-Wert zur Antikoagulationskontrolle. Der Verlauf der Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin wurde teilweise durch die Bestimmung des Anti Xa-Faktors kontrolliert. Aufgrund der Pharmakokinetik kann man aber davon ausgehen, dass bei gewichtsadaptierter Dosierung eine effektive Antikoagulation besteht. Bei der ermittelten Anzahl der dokumentierten Antikoagulationswerte unterschieden wir zwischen der Gesamtanzahl, der ambulant und der stationär erhobenen Messungen. Eine Antikoagulationsdauer von > 2 Monaten wurde als längerfristig eingestuft.

3.4.3. Effektivität und Ineffektivität der Antikoagulation:

Als ineffektive Antikoagulation wurde definiert: unter oraler Therapie mit Vitamin-K Antagonisten ein INR < 2 oder eine PTT < 50 s bzw. $< 1,5$ -fache der Norm unter unfractioniertem Heparin oder eine unzureichende Dosis von gewichtsadaptiertem niedermolekularem Heparin bzw. ein Anti-Xa Spiegel $< 0,4$ E/ml.

Mit Hilfe der Marcumarausweise und der archivierten Krankenblätter ermittelten wir die Dauer der effektiven und ineffektiven Antikoagulation vor der geplanten Kardioversion, wobei wir als Endpunkt der Antikoagulationsphase die Untersuchung mittels transösophagealer Echokardiographie festsetzten. Die ineffektive Phase der Antikoagulation wurde extrapoliert als maximaler Zeitraum vom Tag eines ineffektiven Gerinnungswertes bis zur vorherigen und nachfolgenden erstmaligen effektiven Gerinnungskontrolle. Eine fehlende Kontrolle bzw. Dokumentation der Antikoagulation werteten wir als ineffektive Antikoagulation.

3.5. Echokardiographie:

Die transösophageale und die transthorakale Echokardiographien wurde mittels multiplaner Sonde (4-7 MHz bzw. 2,5 MHz Schallkopf, HDI 3500, Fa. ATL) durchgeführt und videodokumentiert. Die Untersuchungen erfolgten in der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik des Saarlandes und wurden von den dort tätigen erfahrenen Ärzten durchgeführt. Die Patienten waren entweder in stationärer Behandlung oder die Untersuchungen wurden ambulant vorgenommen.

3.5.1. Transthorakale Echokardiographie:

Fast alle Patienten wurden in engem zeitlichem Abstand zur transösophagealen Echokardiographie mittels transthorakaler Echokardiographie untersucht, um wichtige Daten über die Herzleistung und strukturelle Veränderungen des Herzens zu erhalten.

Die transthorakalen echokardiographischen Daten bezogen wir, wie schon erwähnt, aus den archivierten Kranken- bzw. Ambulanzakten. Wichtig erschienen uns der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser in [mm], die Fraktionelle Verkürzung des linken Ventrikels (FS in [%]) und auffällige Besonderheiten bezüglich dem Vorliegen von Klappenveränderungen, Vitien und regionale Kontraktionsstörungen. Einige Patienten unterzogen sich zur gleichen Zeit einer invasiven Diagnostik, die nichts mit unserer Studie zu tun hatte, so dass wir in diesen Fällen noch zusätzlich Aussagen bezüglich des KHK-Stadiums und der Ejektionsfraktion machen konnten.

3.5.2. Transösophageale Echokardiographie:

Die transösophageale Echokardiographie ist die sensitivste Methode, einen Thrombus und spontanen Echokontrast im linken Vorhofohr nachzuweisen (THE ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS, 1997). Laut einer Studie von HOFMAN et al (1990) konnten bei 36 % der Patienten mit Vorhofflimmern durch eine transthorakale Echokardiographie ein Vorhofthrombus diagnostiziert werden, wobei mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie bei 58 % der Patienten ein Thrombus festgestellt werden konnte. Diese Sensitivitätsunterschiede sind auf die Entfernung zwischen der Lokalisation des Thrombus und des Schallkopfes zurückzuführen. Auf der Höhe des mittleren Ösophagus lassen sich die meisten Prädispositionsstellen für intrakavitäre Thromben gut beurteilen. Das linke Herzohr, das interatriale Septum, die Mitralklappe und die thorakale Aorta, abgesehen vom Aortenbogen, lassen sich sehr gut beurteilen.

Die Größe des linken Vorhofs ermittelten wir aus dem Abstand zwischen der Hinterwand der Aorta und der dorsalen Wand des linken Vorhofes in [mm]. Alle Patienten, die zur elektiven elektrischen Kardioversion ambulant oder stationär einbestellt wurden und nach den oben genannten Kriterien ineffektiv antikoaguliert waren, wurden transösophageal echokardiographiert. Mittels TEE sind kardiale Emboliequellen erfassbar, die von transthorakal aus nicht ausreichend zu sehen sind.

Ziel dieser Untersuchung war es, einen Thrombus im Vorhofbereich, im speziellen im linken Vorhofohr zu erkennen, bzw. auszuschließen. Ein Thrombus wurde durch mindestens drei der folgenden Merkmale definiert: eindeutige Abgrenzbarkeit oder unterschiedliche

Echogenität zur Umgebung, unabhängige Mobilität, größter Durchmesser, Nachweis in mehr als einer Ebene.

Darüber hinaus berücksichtigten wir auch das Auftreten eines spontanen Echokontastes, der in der Literatur als Zeichen einer Blutstase im Vorhof gewertet wird und somit zum Entstehen eines Thrombus, besonders im linken Vorhof, beitragen kann. Spontaner Echokonstrast (SEC) war definiert als Auftreten zirkulierender wolkenartiger Binnenechos, die eindeutig von Rauschartefakten unterschieden werden konnten. Pathophysiologisch versteht man den spontanen Echokonstrast als eine Folge von Wechselwirkungen zwischen Erythrozyten und Plasmaproteinen bei niedriger Flussgeschwindigkeit (Merino et al, 1992). Spontaner Echokonstrast als Thrombusvorstufe wird transösophageal häufiger dokumentiert als transthorakal, wegen der höheren Schallfrequenzen der TEE-Sonde.

3.6. Elektrische Kardioversion:

Die elektrische Kardioversion war bei allen Patienten vorgesehen, um die arrhythmische Episode zu beenden.

Bei der ersten Schockabgabe betrug die Energie 200 J, jede weitere mit aufsteigender Energiemenge bis max. 360 J. Die Kardioversion erfolgte in tiefer Sedierung. Die Elektroden wurden dann unter Verwendung eines Gels in anterior-posterior Position platziert. An Daten für die Auswertung erschienen uns wichtig, mit welcher Energie und unter wie vielen Versuchen letztlich der Sinusrhythmus eingetreten ist, und ob die Kardioversion überhaupt erfolgreich war sowie die Dauer der Antikoagulation bis zum Eintreten des Sinusrhythmus im Rahmen der Kardioversion. Auch das Auftreten eventueller Komplikationen wie Embolien oder Bradykardien wurde erfasst.

3.7. Nachbeobachtung:

Sämtliche in die Studie aufgenommene Patienten wurden von uns 4 Wochen lang retrospektiv nachbeobachtet. Diese Nachbeobachtung erfolgte durch telefonischen Kontakt mit dem Hausarzt, dem behandelnden Arzt, dem Patienten selbst und durch archivierte

Krankenblätter bzw. Ambulanzunterlagen. Generell werden die Patienten in unserem Klinikum nach einer erfolgreichen Kardioversion bei Vorhofflimmern weiter 4 Wochen antikoaguliert, wobei hier die gleichen Parameter gelten wie bei der Antikoagulation vor elektiver elektrischer Kardioversion. Als Rezidivprophylaxe wurde ggf. ein Antiarrhythmikum verabreicht in Abhängigkeit der Grund- und Begleiterkrankungen. Wichtige Parameter für die Nachbeobachtung waren das Auftreten von Komplikationen im Rahmen der elektrischen Kardioversion und in den 4 Wochen danach wie zum Beispiel eine Embolie, Rezidive des Vorhofflimmerns, Effektivität und Ineffektivität der Antikoagulation, Arrhythmieprophylaxe und Antikoagulationswerte.

3.8. Statistik:

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung der Biomathematik der Universitätsklinik zum Teil an den Personalcomputern der Inneren Medizin III. Die Anlage einer Datenbank erfolgte mit ACCESS und die statistischen Erhebungen, sowie die Diagramme wurden mittels des Statistikprogramms SPSS, sowie mit Excel durchgeführt. Die Daten wurden auf Normalverteilung geprüft. Zum Vergleich von numerischen, nicht normalverteilten Variablen wurde der U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney angewendet. Lag hingegen eine Normalverteilung vor, kam der T- Test zum Einsatz. Für qualitative Variablen wurde der Chiquadrat- Test oder Fisher`s Exact-Test angewendet. P- Werte zwischen dem 1% und 5%- Niveau wurden als signifikant bezeichnet ($p < 0,05$) und solche unter dem 1% Signifikanzniveau als hochsignifikant ($p < 0,01$).

4. Ergebnisse:

4.1. Gesamtergebnis:

Insgesamt wurden von März 1998 bis März 1999 277 Patienten im Universitätsklinikum Homburg zur elektrischen Kardioversion vorgestellt. Bei 78 (28%) dieser Patienten wurde zum Thrombenausschluß eine transösophageale Echokardiographie (TEE) vor elektiver elektrischer Kardioversion durchgeführt. Bei 56/78 Patienten (Gruppe A) war die Indikation für eine transösophageale Echokardiographie (72%) eine ineffektive Antikoagulation in den 3 Wochen vor elektrischer Kardioversion. Entsprechend der Untersuchungsergebnisse der transösophagealen Echokardiographie wurde dieses Patientenkollektiv (n=56) in 3 Gruppen unterteilt:

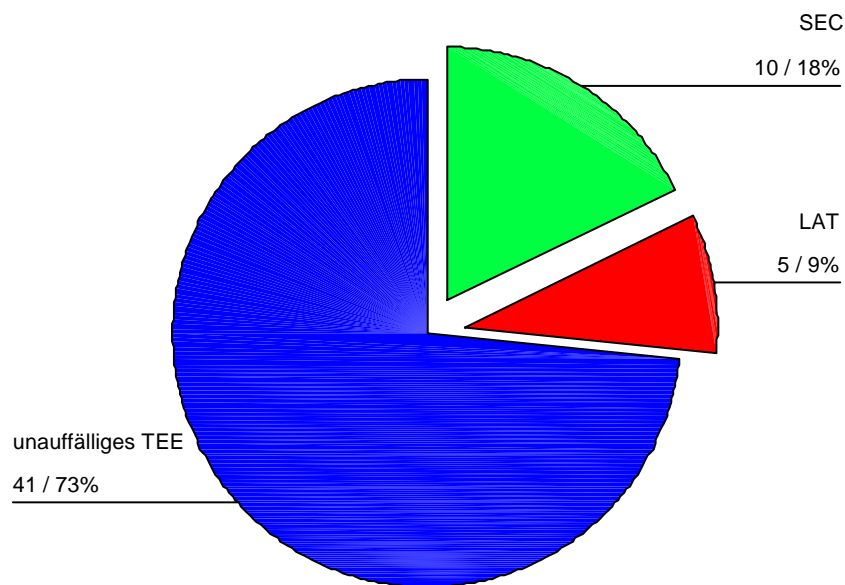
Gruppe 1 mit unauffälligem TEE- Befund, Gruppe 2 mit nachgewiesenem Vorhofthrombus (LAT) und Gruppe 3 mit spontanem Echokontrast (SEC).

Bei 5 von diesen 56 Patienten (9%) konnte ein Thrombus im transösophagealen Echokardiogramm nachgewiesen werden. Ein spontaner Echokontrast ohne Thrombennachweis wurde bei n = 10 (18%) der Patienten beobachtet. Bei 41 Patienten (73%) blieb das transösophageale Echokardiogramm unauffällig, d.h. es konnte weder ein spontaner Echokontrast noch ein Thrombus nachgewiesen werden (Abbildung 6).

22/78 Patienten (28%) wurden einer transösophagealen Echokardiographie zugeführt, um die vorgesehene Antikoagulationszeit vor Kardioversion zu verkürzen (Gruppe B).

Abbildung 6:

Einteilung des Patientenkollektivs in 3 Gruppen entsprechend des TEE- Befundes. Angegeben sind bei dieser Darstellung jeweils die absoluten und die relativen Häufigkeiten.

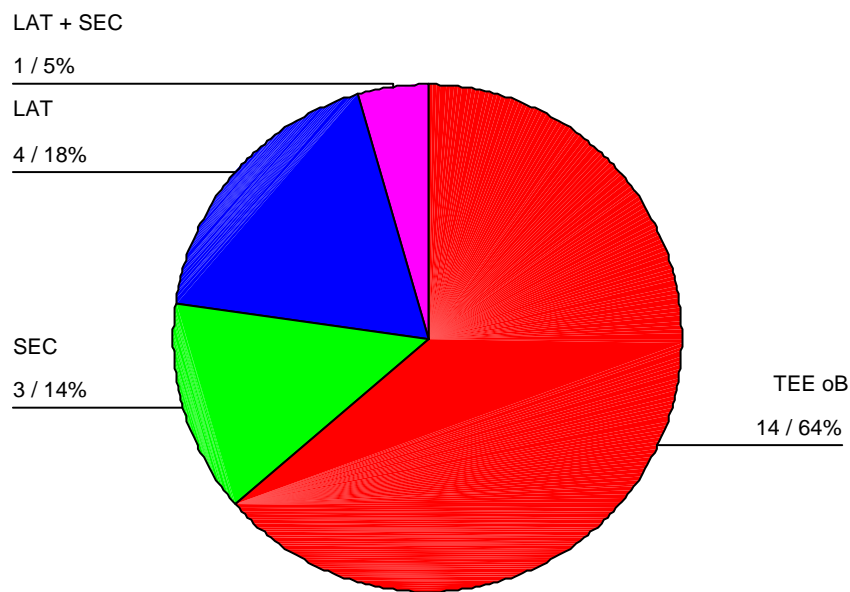


Bei Nachweis eines Vorhofthrombus wurden erst nach einer erneuten 4-wöchigen Antikoagulation und einer Kontrollechokardiographie kardiovertiert.

Bei den 22 Patienten (28%), bei denen eine transösophageale Echokardiographie zur Verkürzung der Antikoagulationsdauer durchgeführt wurde (Gruppe B), fand sich bei 5 Patienten (23%) eindeutig ein Thrombus (Abbildung 7). Hinsichtlich des Auftretens eines Thrombus unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

Abbildung 7:

Darstellung der Patientengruppe B: Dargestellt ist die Häufigkeit von spontanem Echokonstrast (SEC), Vorhofthrombus (LAT), beides zusammen vorkommend (SEC + LAT) und unauffälliger transösophagealer Echokardiographie (TEE o.B.).

**4.2. Epidemiologische Einflussfaktoren auf den TEE- Befund:**4.2.1. Geschlecht:

Insgesamt nahmen 17 Frauen (30%) und 39 Männer (70%) an der klinischen Untersuchung teil. Verteilt auf die 3 verschiedenen Gruppen ergab sich folgendes Ergebnis:

Auf Gruppe 1 (mit unauffälligem TEE) fielen 26 Männer (63%) und 15 Frauen (37%). Die Gruppe 2 (positiver LAT) bestand aus 4 Männern (80%) und einer Frau (20%) und in der 3. Gruppe (Nachweis eines spontanen Echokonstrastes), befanden sich 9 Männer (90%) und eine Frau (10%).

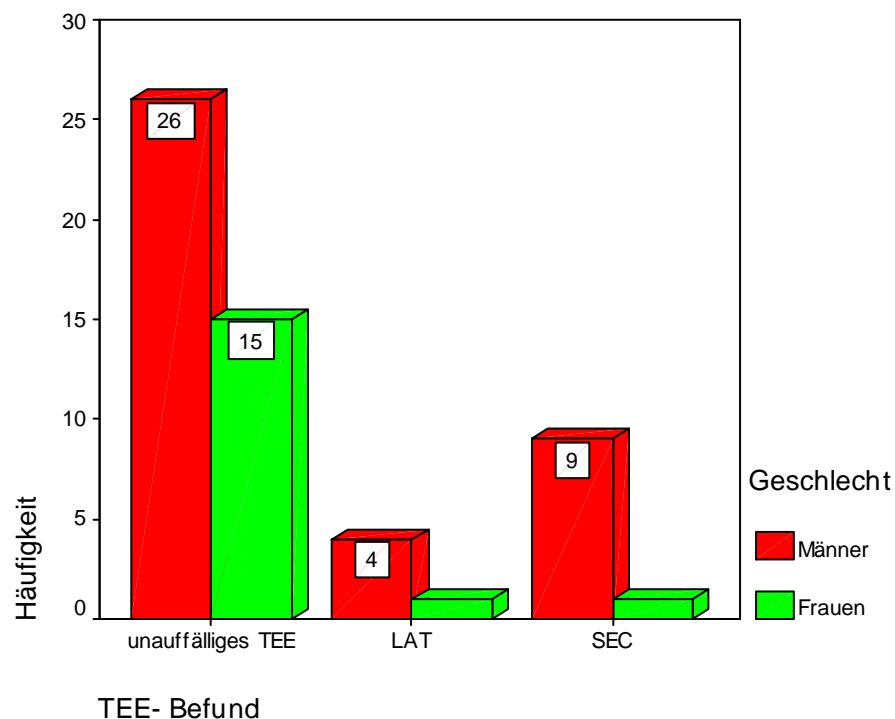
Abbildung 8:

Häufigkeit (n) männlicher und weiblicher Patienten in den 3 Gruppen:

Gruppe 1: unauffälliger TEE- Befund

Gruppe 2: Thrombennachweis im TEE

Gruppe 3: Nachweis eines spontanen Echokonstrastes im TEE



In Gruppe 1 bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des TEE- Befundes bei beiden Geschlechtern, ebenso in Gruppe 2. In Gruppe 3 trat ein Spontaner Echokonstrast (SEC) bei Männern signifikant häufiger auf als bei Frauen ($p = 0,011$). Dieses Ergebnis ist aber aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 10$) nur vermindert aussagekräftig.

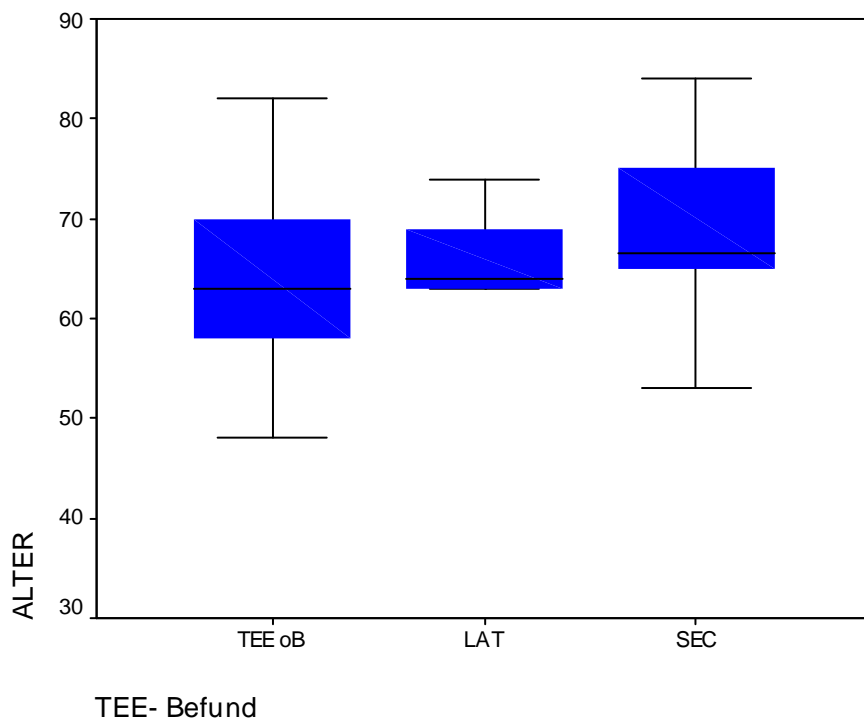
4.2.2. Alter:

Das mittlere Alter aller in die Untersuchung aufgenommenen Patienten lag bei 64 ± 9 Jahren (39 - 84 Jahre).

In der Gruppe 1 lag der Altersdurchschnitt bei 64 ± 9 Jahre (39 - 82 Jahre), in Gruppe 2 bei 62 ± 13 Jahre (41 - 74) und in Gruppe 3 bei 69 ± 9 Jahre (53 - 84) (Abbildung 9). Die einzelnen Ergebnisgruppen zeigten keinen signifikanten Altersunterschied.

Abbildung 9:

Durchschnittsalter (in Jahren) in den Gruppen nach echokardiographischem Befund:



TEE oB : unauffälliger Befund im TEE = Gruppe 1

LAT : Thrombus im linken Vorhof = Gruppe 2

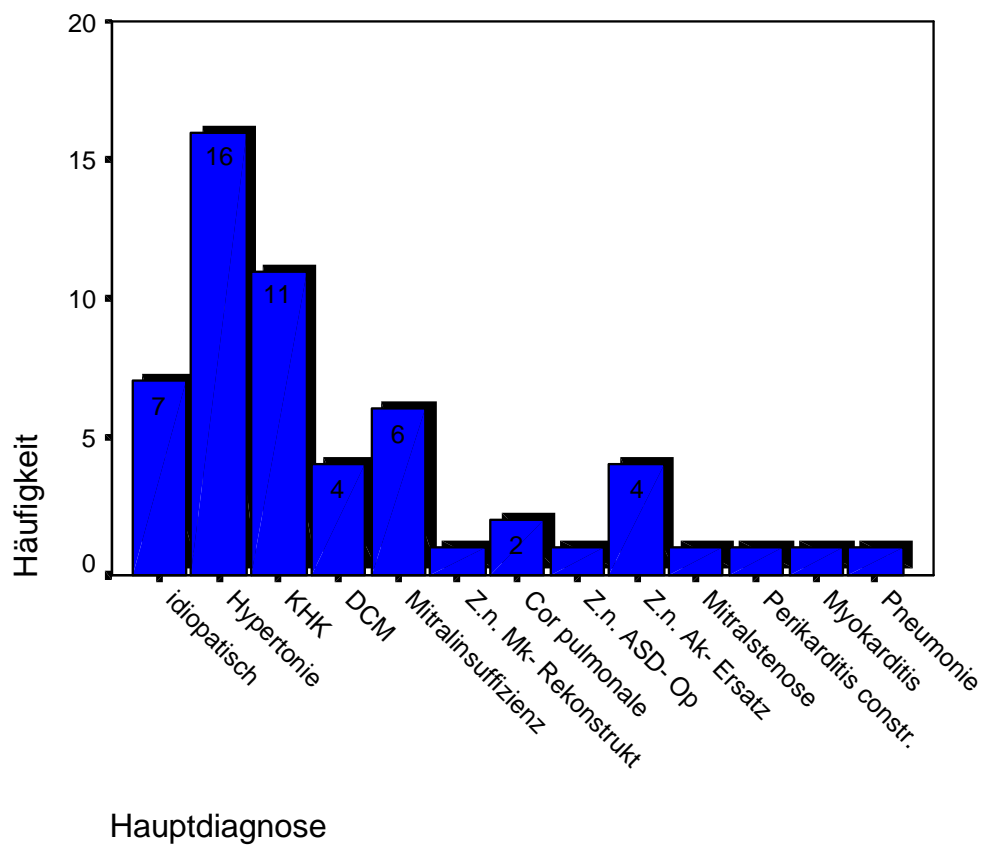
SEC : Spontaner Echokontrast im TEE = Gruppe 3

4.2.3. Grunderkrankungen:

Die Zuordnung einer für das Vorhofflimmern ursächlichen kardialen Grunderkrankung, erfolgte durch Auswertung echokardiographischer und anamnestischer Daten (Abbildung 10).

Abbildung 10:

Das Balkendiagramm zeigt die Patientenhäufigkeit (n), in absoluten Zahlenangaben, der im Gesamtkollektiv vorkommenden Grunderkrankungen.

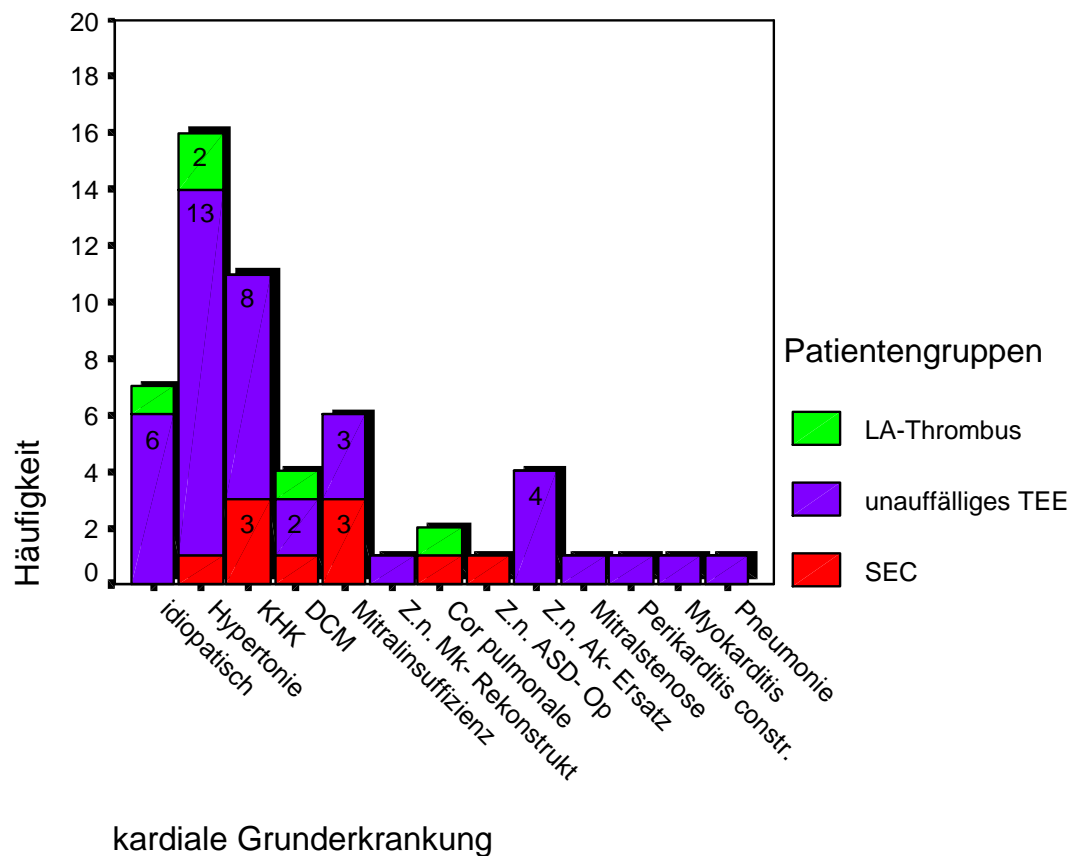


Statistisch wurde kein Signifikanzniveau erreicht und es bestand auch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit der einzelnen Grunderkrankungen zwischen den 3 Gruppen.

In Abbildung 11 stellt sich dieses Ergebnis für jede einzelne Patientengruppe dar.

Abbildung 11:

Übersicht über Häufigkeiten der Grunderkrankungen in den Gruppen 1 bis 3.



4.2.4. Begleiterkrankungen:

Die folgende Tabelle (Tabelle 1) gibt Aufschluss über Vorhofflimmern begünstigende Begleiterkrankungen, die neben den Arrhythmie verursachenden Grunderkrankungen gleichzeitig nachweisbar waren.

Die Angaben sind für das gesamte Patientenkollektiv dargestellt. Zwischen den einzelnen Gruppen liegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einzelner Begleiterkrankungen vor.

Bei 47 / 56 Patienten (26%) lagen gleichzeitig mehrere Begleiterkrankungen vor.

Tabelle 1:

Begleiterkrankungen	Gesamthäufigkeit der Begleiterkrankung	
	<i>n</i>	%
<i>Niereninsuffizienz (Kreatinin ≥ 2 mg/ dl)</i>	12	21
<i>Diabetes mellitus</i>	18	32
<i>Arterielle Hypertonie</i>	20	36

4.2.5. Medikation:

In der nachfolgenden Abbildung 12 und in der Tabelle 2 ist die Häufigkeit der Einnahme verschiedener Medikamente während der Arrhythmieepisode dargestellt. Es zeigten sich lediglich in der Anwendung von Antiarrhythmika und ACE-Hemmer signifikante Unterschiede bezüglich der einzelnen Gruppen. Hierbei unterscheidet sich die Häufigkeit der Anwendung von Antiarrhythmika in der Gruppe mit LAT von der Gruppe mit einem

unauffälligen TEE ($p = 0,019$). Ebenso gibt es einen signifikanten Unterschied ($p = 0,047$) in der Häufigkeit der Applikation von ACE-Inhibitoren zwischen den beiden genannten Gruppen.

Abbildung 12:

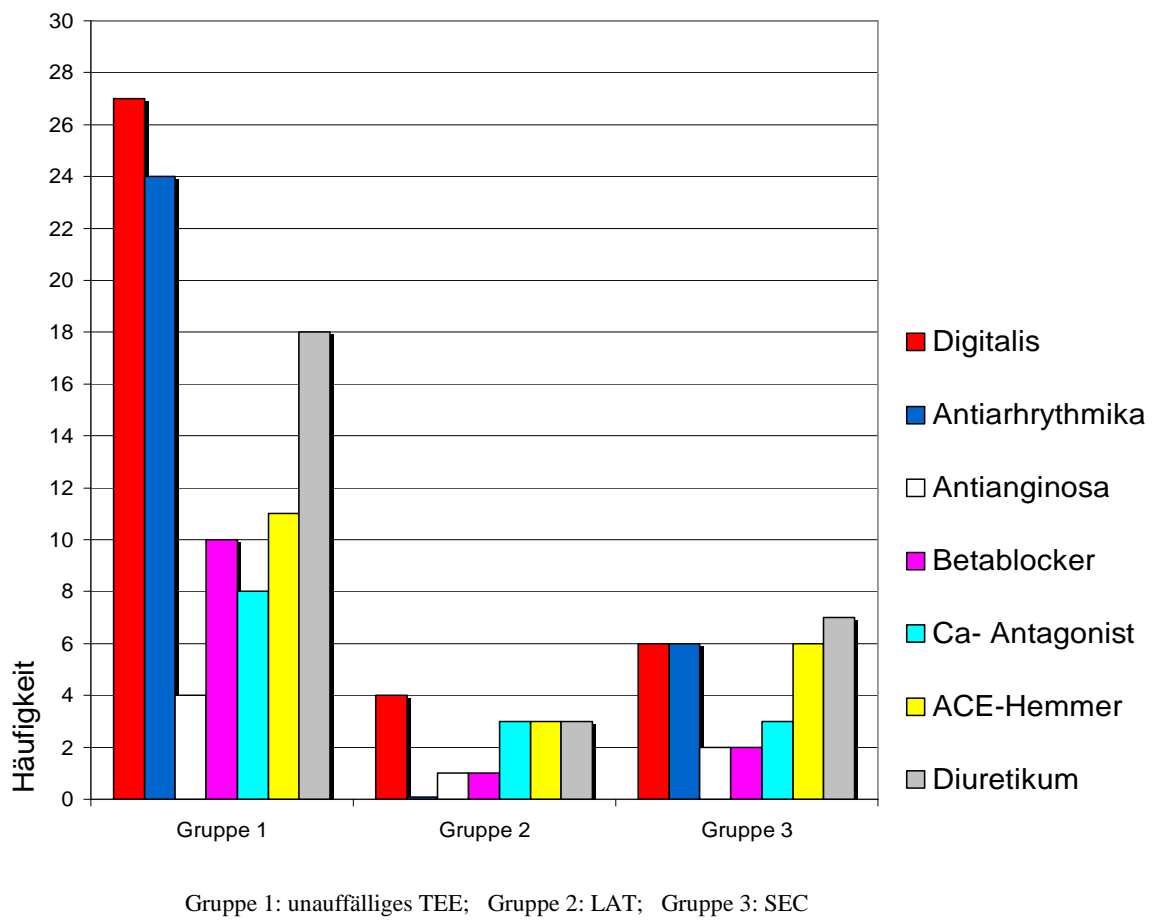


Tabelle 2:

Medikamente	Gesamt- grupe		SEC	LAT	TEE ohne Befund	P*
	n	%	n (%)	n (%)	n (%)	
Digitalis	37 /56	66,1%	6 /10 60%	4 /5 80%	27 /41 65,9%	n.s.
Antiarrhythmika	30 /56	54,5%	6 /10 60%	0	24 /41 58,5%	p = 0,019
Betablocker	13 /56	23,6%	2 /10 20%	1 /5 20%	10 /41 24,4%	n.s.
Kalziumantagonist	14 /56	25,5%	3 /10 30%	3 /5 60%	8 /41 19,5%	n.s.
ACE- Hemmer	20 /56	36,4%	6 /10 60%	3 /5 60%	11 /41 26,8%	p= 0,047**
Diuretikum	28 /56	50,9%	7 /10 70%	3 /5 60%	18 /41 43,9%	n.s.

* p im Vergleich der Gruppen unauffälliges TEE mit LAT und SEC sowie LAT mit SEC

** p = 0,047 für unauffälliges TEE vs. SEC sowie p = n.s. für unauffälliges TEE vs. LAT und SEC vs. LAT

4.3. Arrhythmie:

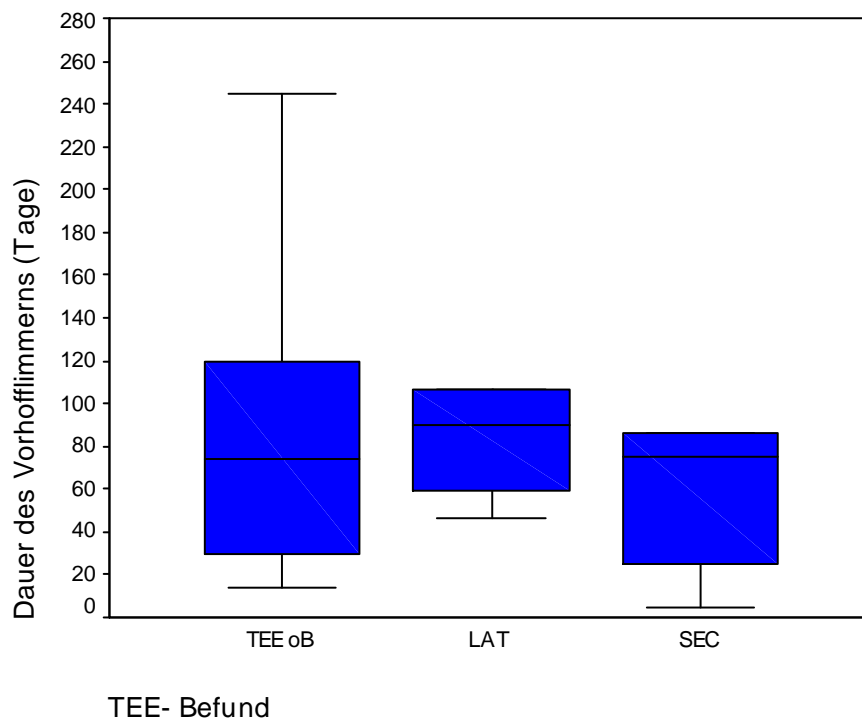
4.3.1. Dauer der aktuellen arrhythmischen Episode:

Die Dauer der aktuellen arrhythmischen Episode wurde festgelegt von dem letztmaligen dokumentierten Sinusrhythmus an bis zur erstmaligen Dokumentation der Arrhythmie im EKG.

Bei 32 Patienten (57%) konnten wir die Dauer der Arrhythmieepisode wegen lückenhafter Dokumentation nicht festlegen und fassten diese unter " unbekannte Dauer der Arrhythmie " zusammen. Bezüglich der Dauer des Vorhofflimmerns gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen. Die Abbildung 13 stellt für die

einzelnen Untersuchungsgruppen die mittlere Dauer des Vorhofflimmerns in Tagen dar. Die mittlere Dauer der Arrhythmie in der Gesamtgruppe beträgt $93 \text{ Tage} \pm 85 \text{ Tage}$.

Abbildung 13:



4.4. Antikoagulation

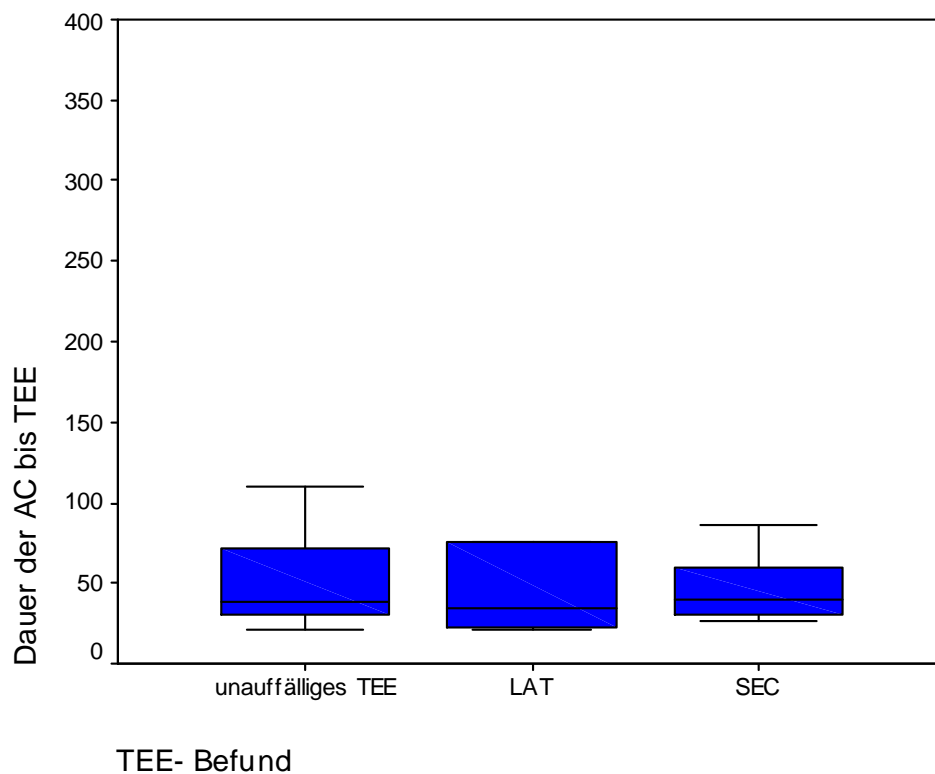
4.4.1. Dauer der Antikoagulation

Die Antikoagulationsdauer wurde im Rahmen der Ausschlusskriterien von mindestens 21 Tagen bis zum TEE/ Kardioversion festgelegt. Wie schon im Teil 3 der Arbeit (Material und Methodik) erwähnt, wurden alle Patienten mit einer kürzeren Antikoagulationsphase nicht in die Untersuchung aufgenommen. Die mittlere Antikoagulationsdauer aller Patienten beträgt

64 ± 66 Tage. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen.

Abbildung 14:

Die Abbildung stellt die mittlere Dauer der Antikoagulation bis zum TEE in allen drei untersuchten Gruppen dar.



4.4.2. eingesetzte Antikoagulantien:

Die folgende Tabelle (Tabelle 3) stellt die prozentuale und absolute Häufigkeit der verwendeten Antikoagulanzen dar.

Tabelle 3:

Antikoagulanz	TEE ohne Befund n (%)	SEC n (%)	LAT n (%)	p*
Vit K- Antagonist	18 (44%)	4 (40%)	2 (40%)	n.s.
Heparin	3 (7 %)	3 (30%)	1 (20%)	n.s.
niedermol. Heparin	1 (2 %)	2 (20%)	0 (0%)	n.s.
Kombination mehrerer Antikoagulantien **	19 (47%)	1 (10%)	2 (40%)	n.s.

* p im Vergleich der Gruppen unauffälliges TEE mit LAT und SEC sowie LAT mit SEC

** bedeutet neben Vitamin K-Antagonisten zusätzlich Heparintherapie wegen ineffektiver Antikoagulation

Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der angewendeten Antikoagulantien. Der Anteil der Patienten, die lediglich mittels niedermolekularem oder unfractioniertem Heparin bzw. Vitamin K-Antagonisten oder mehreren dieser Präparate antikoaguliert wurden, unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

4.4.3. Effektivität und Ineffektivität der Antikoagulation:

In der nachfolgenden Tabelle stellt sich die Dauer der ineffektiven und effektiven Antikoagulationsphasen dar, bezogen auf die gesamte Dauer der Antikoagulation, sowie die durchschnittlichen Antikoagulationswerte.

Tabelle 4:

	TEE ohne Befund	SEC	LAT	p*
Effektive Antikoagulationsphase (in %)	33,27 %	15,03 %	39,31 %	p = 0,032**
Ineffektive Antikoagulationsphase (in %)	65,18 %	84,98 %	60,69 %	
Dauer ineffektive AC (Tage)	18,1 ± 9,02	23,7 ± 4,1	15,4 ± 10	p = 0,021**
Mittelwert INR	1,98 ± 0,56	2,4 ± 1,29	2 ± 0,3	n.s.
Mittelwert PTT (sec)	59 ± 30	42 ± 13	95 ± 63	n.s.
				n.s.

* p im Vergleich der Gruppen unauffälliges TEE mit LAT und SEC sowie LAT mit SEC




** p im Vergleich der Gruppe unauffälliges TEE mit SEC

Signifikante Unterschiede bezüglich dem prozentualen Anteil der effektiven bzw. ineffektiven Antikoagulationsdauer bezogen auf die gesamte Dauer der Antikoagulation, bestanden lediglich zwischen der Gruppe mit positivem spontanen Echokontrast und der Gruppen ohne Befund im TEE (effektive Antikoagulationsphase: $p = 0,032$; ineffektive Antikoagulationsphase: $p = 0,021$).

In der folgenden Abbildung 15 sind die 4-wöchigen Phasen der Antikoagulation komplett mit den vorliegenden Antikoagulationswerten im Verlauf dargestellt.

Angegeben sind die uns vorliegenden Antikoagulationswerte aller 3 Gruppen (TEE o.B., SEC, LAT). Die Gruppeneinteilung erfolgte wie schon zuvor entsprechend dem Ergebnis der Echokardiographie.

Abbildung 15:

 effektive AC
  ineffektive AC
  keine Daten vorliegend

In der Kopfzeile sind die Antikoagulationstage 1 bis 28, der dem Tag des TEE's entspricht; angegeben, ebenso die Antikoagulationswerte

[illegible]

4.5. Echokardiographie:

4.5.1. Transthorakale Echokardiographie:

Die folgende Tabelle 5 stellt die mittels Transthorakaler Echokardiographie (TTE) ermittelten Daten dar. Die Fraktionelle Verkürzung (FS) stellt sich als prozentuale Größe dar. Der linksventrikuläre enddiastolische (LVEDD) sowie der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD) sind mm - Angaben. Da die Untersuchungen von unterschiedlichen Personen durchgeführt wurden, sind die aufgeführten Werte nicht von allen Patienten vorhanden. Bezüglich keines der aufgeführten Parameter bestand zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 5:

<i>TTE Parameter</i>	<i>TEE ohne Befund n</i>	<i>SEC n</i>	<i>LAT n</i>	<i>P*</i>
<i>FS (%)</i>	29 ± 6	26 ± 10	27 ± 10	n.s.
<i>LVEDD in mm</i>	52 ± 7	54 ± 9	55 ± 6	n.s.
<i>LVESD in mm</i>	36 ± 8	42 ± 10	40 ± 10	n.s.

* p im Vergleich der Gruppen unauffälliges TEE mit LAT und SEC sowie LAT mit SEC

4.5.2. Transösophageale Echokardiographie:

Tabelle 6:

TEE-Parameter	TEE ohne Befund	SEC	LAT	p*
Durchschnittl. Vorhofgröße in mm	48 ± 6	53 ± 10	48 ± 5	n.s.
max. Vorhoffluß-Geschwindigkeit in cm / sec	55 ± 19	42 ± 10	67 ± 33	n.s.

* p im Vergleich der Gruppen unauffälliges TEE mit LAT und SEC sowie LAT mit SEC

Die Norm des Durchmessers des linken Vorhofs (LA) liegt bei 15-40 mm. 2,55 % des gesamten Patientenkollektivs hatten einen Vorhofdurchmesser, der in diesem Normbereich liegt. Bezogen auf die drei Untersuchungsgruppen sieht das wie folgt aus:

TEE ohne Befund: 1,9% hatten einen linksatrialen Durchmesser im Normbereich

SEC: 0 %

LAT: 0 %

Es konnte bezüglich beider Parameter kein Signifikanzniveau erreicht werden.

4.6. Zusammenfassung der wichtigsten Daten der Patientengruppe mit weniger als 21 Tagen Antikoagulation:

Gruppe A setzt sich aus den Patienten mit einer Antikoagulationsdauer von mehr als 21 Tagen zusammen. Gruppe B stellt das Patientenkollektiv mit einer Antikoagulationsdauer von weniger als 21 Tagen dar.

Die folgenden 3 Tabellen zeigen eine Gegenüberstellung beider Gruppen bezüglich bestimmter Untersuchungsparameter.

Tabelle 7: Patientencharakteristika

	Gruppe A n = 56	Gruppe B n = 22	P*
Alter (J)	64 ± 9	67 ± 8	n.s.
Geschlecht (m)	39 (69%)	9 (40%)	p < 0,05
Dauer aktuelle Arrhythmie in Tagen	93 ± 65	73 ± 162	p < 0,05
NYHA ≥ III	5 (8%)	6 (27%)	p < 0,05
Diabetes mellitus	18 (32%)	7 (31%)	n.s.
Kardiale GE (n=78)			
Mitralinsuffizienz	6 (10%)	2 (9%)	n.s.
KHK	11 (19%)	4 (18%)	n.s.
DCM	4 (7%)	1 (4%)	n.s.
Hypertonie	16 (28%)	7 (31%)	n.s.
Sonstige**	12 (21%)	1 (4%)	n.s.
Idiopathisch	7 (12%)	7 (31%)	n.s.
SEC im TEE	10 (18%)	3 (14%)	n.s.
SEC und Thrombus im TEE	0	1 (5%)	n.s.
LAT	5 (9%)	4 (18%)	n.s.

**Sonstige Erkrankungen waren: Perikarditis constrictiva, Cor pulmonale, Myokarditis, Zustand nach kardialer Operation wegen Vitium, Pneumonie und Mitralstenose.

Tabelle 8: Parameter der Antikoagulation

	Gruppe A n = 56	Gruppe B n = 22	P
Dauer ineffektive AC (Tage)	18 ± 8	6 ± 4	< 0,05
Anzahl AC-Werte	6 ± 4	3 ± 2	n.s.
Mittelwert INR	2 ± 0,7	1,34 ± 0,5	< 0,05
Mittelwert PTT (s)	56 ± 28	48 ± 23	n.s.

Tabelle 9: Befunde der transthorakalen Echokardiographie

	Gruppe A n = 56	Gruppe B n = 22	p
Vorhofgröße (m)	48 ± 6	48 ± 6	n.s.
LVESD (mm)	37 ± 8	34 ± 8	n.s.
LVEDD (mm)	53 ± 7	49 ± 6	n.s.
Fractional shortening (%)	28 ± 6	29 ± 8	n.s.
Max.			
Flussgeschwindigkeit im Vorhof (cm/sec)	54 ± 21	48 ± 11	n.s.

4.7 Nachbeobachtung:

Während der vierwöchigen Nachbeobachtungsphase kam es in keiner der drei Gruppen zu einem thrombembolischen Ereignis. Die Patienten wurden post Kardioversion für weitere 4 Wochen antikoaguliert. Die anbehandelten Patienten wurden in die Obhut der Hausärzte bzw. anderer internistischer Kollegen übergeben.

Alle unsere Patienten mit initialem Vorhofthrombus konnten nach erneuter 4-wöchiger Antikoagulation erfolgreich und komplikationslos kardiovertiert werden. Die zusätzlichen TEE Kontrollen zeigten keine weiteren Thromben.

5. Diskussion:

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, welche Faktoren das Auftreten von Vorhofthromben begünstigen. Weder epidemiologische, klinische oder echokardiographische Parameter noch die Dauer der ineffektiven Antikoagulation lassen Rückschlüsse auf das Vorkommen linksatrialer Thromben zu.

In unserer Untersuchung lag ein Vorhofthrombus weder bei Frauen noch bei Männern signifikant häufiger vor. Anders beim spontanen Echokonstrast ($n=10$), der häufiger bei Männern in der transösophagealen Echokardiographie zu sehen war (Signifikanzniveau $p=0,01$). Dieses Ergebnis ist aufgrund der sehr geringen Fallzahlen ($n=10$) nur eingeschränkt aussagekräftig.

Bezüglich des spontanen Echokonstrastes und der Thrombenhäufigkeit gibt es bisher keine gezielten Studien, die untersucht haben, ob eine Korrelation zwischen der Thrombenhäufigkeit im Herzen und den unterschiedlichen Geschlechtern gibt.

Im Gegensatz hierzu spielt das Alter eine große Rolle bei der Häufigkeit der Neuerkrankungen an Vorhofflimmern. Die Framingham-Studie ist eine Untersuchung, die sich unter anderem mit der Inzidenz des Vorhofflimmerns in den unterschiedlichen Altersgruppen befasst hat. Vorhofflimmern hatte hier bei Männern keine höhere Inzidenz als bei Frauen. So beträgt die Inzidenz für Männer und Frauen zwischen 25 und 35 Jahren 0,22-0,26% und steigt bei den 55-64 Jährigen auf 2,99-3,79% an. Sie erreicht ihr Maximum im Alter von > 80 Jahren mit 8,8% (KANNEL et al, 1982; PERINGS et al, 1998).

In unserer Untersuchung beeinflusst das Alter nicht die Bildung eines Vorhofthrombus oder eines spontanen Echokonstrastes.

Vorhofflimmern kann wie schon einleitend erwähnt, durch verschiedene kardiale Grunderkrankungen ausgelöst werden. Die arterielle Hypertonie und die koronare Herzerkrankung sind die häufigsten Vorhofflimmern auslösende Erkrankungen. In unserer Untersuchung liegen diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (SEC, LAT, unauffälliges TEE) vor. Verschiedene Studien haben den Einfluss dieser kardialen Grunderkrankungen auf die Thrombenbildung im Vorhof untersucht. Bei Stöllberger und Mitarbeiter (ELAT-Studie) war das Auftreten eines Thrombus signifikant assoziiert mit u.a. Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (STÖLLBERGER et al,

1997). Auch die SPAF 1 Studie zeigt eine Assoziation von Hypertonie, vorausgegangenen Embolien, angeborenen Herzfehler und der Häufigkeit bzw. dem Risiko eines Schlaganfalls (SPAF(a), 1992; SPAF, 1994).

Neben den kardialen Grunderkrankungen, die dem Vorhofflimmern ursächlich zugrunde liegen, gibt es auch noch so genannte Begleiterkrankungen, die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen. In unserer Untersuchung liegen zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit bestimmter Begleiterkrankungen vor. Bei ca. 1/4 der Patienten lagen gleichzeitig mehrere Begleiterkrankungen vor. In der Literatur spricht man von den so genannten Risikofaktoren, die zu einem bis zu 2-fach erhöhten Risiko führen, an Vorhofflimmern zu erkranken und nach Kardioversion erneut ein Rezidiv zu erleiden (KANNEL et al, 1998). Bei Patienten ohne Risikofaktoren besteht ein sehr niedriges Thrombembolierisiko, sind diese jedoch vorhanden, so wächst das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden auf >4% pro Jahr an und steigt bei Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Anamnese auf 12% pro Jahr an (NEUSS, 2000). Diese Risikofaktoren oder auch Begleiterkrankungen führen oft dazu, dass der Patient multiple Medikamente einnimmt, die untereinander synergistische oder antagonistische Wirkungen haben und so eventuell sogar die Antikoagulation beeinflussen können. Arterieller Hochdruck und auch Diabetes mellitus stellen per se schon ohne Vorhofflimmern ein erhöhtes Schlaganfallrisiko dar. Unter Vorhofflimmern steigt das Risiko einen zerebralen Insult zu erleiden nochmals an (DAVIS et al, 1999; Stöllberger et al, 2004). Die AFASAK-Studie untersucht den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Entwicklung thrombembolischer Komplikationen. Hier zeigte sich als einziger signifikanter Risikofaktor ein vorausgegangener Myokardinfarkt. Die übrigen Begleiterkrankungen/ Risikofaktoren, wie schon oben genannt, zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Bildung von Thrombembolien. Dennoch sind sie von statistischer Bedeutung (PETERSEN et al, 1990).

Ebenso wie die Begleiterkrankungen können auch bestimmte Medikamente Auswirkungen auf die Bildung kardialer Thromben haben. Auch diesen Effekt untersuchten wir innerhalb und zwischen den 3 Patientengruppen. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit SEC, LAT und der mit unauffälligem TEE was die Häufigkeit der Verabreichung von Antiarrhythmika und ACE- Inhibitoren betrifft. Beide Medikamentengruppen wurden in der Gruppe mit unauffälliger transösophagealer Echokardiographie häufiger angewendet als in den beiden anderen Gruppen. Aber aufgrund der kleinen

Fallzahlen liegt hier eine nur sehr eingeschränkte Aussagekraft. Es könnte viele Faktoren geben, die Auswirkungen auf das Auftreten embolischer Komplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern haben. Trotzdem ist bisher neben der Dauer des Vorhofflimmerns von weniger als 48h nur noch das Vorhandensein eines linksatrialen Thrombus zur Risikoklassifizierung ein valider Parameter. Über alle übrigen Faktoren gibt es sehr viele Untersuchungen mit unterschiedlichen Resultaten.

Die Bedeutung der transösophagealen Echokardiographie zum Ausschluss eines Thrombus im linken Vorhof bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, nimmt immer mehr zu. Die ineffektive Antikoagulation in der Vorphase vor elektiver elektrischer Kardioversion stellt, wie schon angesprochen, ein im klinischen Alltag weit verbreitetes Problem dar. Um bei Ineffektivität die Antikoagulationszeit entsprechend der Leitlinien zu verkürzen, werden die Patienten mittels transösophagealer Echokardiographie auf das Vorhandensein von linksatrialen Thromben untersucht. Die Sicherheit einer Kardioversion bei Vorhofflimmern, die Risikoreduktion eines embolischen Ereignisses, ist nicht an eine transösophageale Echokardiographie gebunden, sondern in erster Linie an eine effektive Antikoagulation (LESBRE, 2003).

In unsere Untersuchung fanden wir in der transösophagealen Echokardiographie bei 5/56 Patienten (9%) einen Thrombus im linken Vorhof. Damit lag die Thrombenrate nur gering unter der Thrombenhäufigkeit von anderen Autoren. In der Untersuchung von Mannig und Mitarbeitern lag sie bei 13-15% und in der von Klein und Mitarbeitern bei 13,8%; Beide Autoren haben in ihren Studien Patienten mit Vorhofflimmern, ohne vorgeschaltete Antikoagulation, mittels transösophagealer Echokardiographie auf das Vorhandensein von Thromben untersucht (MANNIG et al, 1993; MANNIG et al, 1995; KLEIN et al, 2001).

In der ACUTE-Studie fand sich in der Gruppe mit kurzzeitiger Antikoagulation (max. 3 Tage) und transösophagealer Echokardiographie in 76/549 Patienten (14%) ein Thrombus im linken Vorhof. Diese Prozentzahlen liegen wesentlich höher als in der Studie von Seidl (7,7%) und als unsere Ergebnisse (9%) (KLEIN et al, 1997; SEIDL et al 2002). Der Unterschied ist durch die verschiedenen Antikoagulationsstrategien zu erklären: Kurzzeitantikoagulation versus Antikoagulations-Management nach den üblichen Leitlinien. Eine 3-wöchige ineffektive Antikoagulation senkt im Vergleich zu einer schnellen elektrischen Kardioversion ohne vorgeschaltete Antikoagulationsphase, dennoch die Thrombenhäufigkeit im linken Vorhof.

Wie viele Patienten in der ACUTE-Studie mit herkömmlichem Management des Vorhofflimmerns tatsächlich einen Vorhofthrombus hatten, lässt sich nicht sagen, da sich

diese Patienten keiner transösophagealen Echokardiographie unterzogen hatten. Um eine endgültige Aussage hierüber treffen zu können, müssten wir eine Kontrollgruppe heranziehen, die effektiv antikoaguliert ist und eine eventuelle Thrombenbildung durch ein transösophageale Echokardiographie kontrolliert wird. Wir haben die effektiv antikoagulierte Patienten keiner transösophagealen Echokardiographie unterzogen, da es hierfür keine klinische Indikationsstellung gegeben hat und die transösophageale Echokardiographie als semi-invasive Untersuchung auch Komplikationen bieten kann und dies unserer Meinung nach aus ethischen Gesichtspunkten nicht zu vertreten ist.

SEIDL et al (2002) hingegen haben in ihrer Studie unter anderem die Thrombenhäufigkeit von effektiv und ineffektiv antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern miteinander verglichen. Ineffektiv antikoagulierte Patienten hatten eine oder mehrere INR-Werte <2 oder waren nicht antikoaguliert, weil das Vorhofflimmern kürzer als 48 h andauerte, oder weil eine Antikoagulation kontraindiziert war. Bei 7,9% dieser Patienten wurde im transösophagealen Echokardiographie ein Thrombus detektiert. In der Gruppe mit den entsprechend der Leitlinien für Vorhofflimmern effektiv antikoagulierten Patienten konnte in 7,7% der Fälle mittels einer transösophagealen Echokardiographie ein Thrombus nachgewiesen werden. Hieraus könnte man die Schlussfolgerung ziehen, dass eine effektive Antikoagulation von 3 Wochen vor Kardioversion, entsprechend den Leitlinien, keinen zusätzlichen Schutz vor Thrombenbildung im linken Vorhof gibt. Vergleicht man aber diese beiden Untersuchungsgruppen genauer, so erkennt man, dass in der Patientengruppe mit ineffektiver Antikoagulation weniger oft eine arterielle Hypertonie, strukturelle Herzerkrankungen, bessere Ejektionsfraktionen vorlagen und die Größe der Vorhöfe durchschnittlich kleiner und die Patienten jünger waren. Bei ähnlichem Patientenkollektiv könnte man also durchaus bei den ineffektiv antikoagulierten Patienten mehr Fälle mit Thromben im linken Vorhof erwarten.

Es gibt derzeit keine Studien, die diese Zeitspanne der 3wöchigen Antikoagulationstherapie überprüft haben. Die Zahl ist eine empirische und wurde ohne Studienergebnisse festgelegt. Durch eine transösophageale Echokardiographie kann man vor Kardioversion einen Thrombus ausschließen und somit das Risiko durch die Kardioversion eine Embolie zu erleiden, minimieren. Generell kann man aber sagen, dass eine transösophageale Echokardiographie vor elektrischer Kardioversion genauso sicher ist und somit eine wirkliche Alternative ist für Patienten mit der Indikation zur schnellen Kardioversion ohne eine vorgeschaltete 3-wöchige Antikoagulation (ASHER et al, 2003). Die Kardioversion bei Vorhofflimmern ohne

vorgeschaltete Antikoagulation hat ein Thrombembolierisiko von 5,4%. Mit Antikoagulation kann dieses Embolierisiko verringert werden. Schon direkt nach Kardioversion kommt es im Vorhof zum "atrial stunning", einer Art Stase im Vorhof, die eine thrombogenes Milieu schafft, und somit kann sich ein Thrombus de novo bilden, ebenso ein spontaner Echokontrast (LEUNG et al, 1996).

Bei 10/56 Patienten (18%) konnten wir in der transösophagealen Echokardiographie einen spontanen Echokontrast nachweisen, ohne Thrombenbildung. Der Nachweis von spontanem Echokontrast geht einher mit einem erhöhten Risiko für eine Thrombenbildung im linken Vorhof (DE BELDER et al, 1993; FATKIN et al, 1994; LEUNG et al, 1994). Wenn der spontane Echokontrast sehr stark ausgeprägt ist, nennt man es "sludge" und das Thrombenrisiko steigt stark an. In diesem Falle kann man die Patienten weitertherapieren wie bei Vorhandensein eines Thrombus. In unsere Untersuchung wurde der spontane Echokontrast nicht quantifiziert, so dass wir alle Patienten, bei denen wir einen spontanen Echokontrast nachgewiesen haben, einer Kardioversion zugeführt haben, ohne neuerliche Antikoagulationsphase. Bei spontanem Echokontrast lassen sich mittels Antikoagulation Thrombembolien verhindern, aber er bleibt auch bei antikoagulierten Patienten weiterhin zu beobachten (BURKHARD-MEIER, 2002). Der beobachtete spontane Echokontrast liegt in unserer Untersuchung mit 18% niedriger als in der Untersuchung von CASTELLO et al (1996), mit 26-70% bei nicht-rheumatischem Vorhofflimmern. Ausschlaggebend für die sehr variierenden Häufigkeiten des Auftretens eines spontanen Echokontastes ist der Untersucher und seine eigene Definition des spontanen Echokontastes und auch die unterschiedlichen gerätetechnischen Einstellungen. Ebenso müssen wir berücksichtigen, dass da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, verschiedene Untersucher die transösophagealen Echokardiographien durchgeführt haben und daher keine wirklichen einheitlichen Beurteilungskriterien für den spontanen Echokontrast vorgelegen haben.

In der Studie von LEUNG et al (1994) wurde prospektiv bei 233 Patienten der Zusammenhang zwischen spontanem Echokontrast und Thrombembolien untersucht. In der Gruppe mit spontanem Echokontrast kam es zu 12% embolischer Ereignisse pro Jahr versus 3% in der Gruppe ohne spontanen Echokontrast ($p = 0,002$). Hier ließ sich also durchaus ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis eines spontanen Echokontastes und thrombembolischer Ereignisse aufzeigen. In unserer Untersuchung konnten wir dies nicht bestätigen, was aber an dem numerisch geringen Patientenkollektiv liegt. Wir konnten bei keinem Patienten mit linksatrialem Thrombus gleichzeitig in der transösophagealen Echokardio-

graphie einen spontanen Echokontrast nachweisen. MANNIG et al (1995) konnte in einer seiner Studien ebenfalls keine signifikant höhere Häufigkeit von spontanem Echokontrast bei Patienten mit versus ohne Vorhoffthromben nachweisen. Stase im linken Vorhof als wichtiger Parameter für die Thrombenbildung im Vorhof wird unterschiedlich gewertet, ebenso wie klinische oder echokardiographische Daten (BLACK et al, 1991).

Ein weiter bekannter Parameter, der die Bildung von Vorhoffthromben begünstigen kann, ist die antegrade maximale Entleerungsgeschwindigkeit des Vorhofohres. Eine niedrige Blutflussgeschwindigkeit im Vorhof begünstigt außerdem die Bildung eines spontanen Echokontastes und Embolien (KAMP et al, 1999). In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich dieser Flussgeschwindigkeiten. Die durchschnittliche Vorhofflussgeschwindigkeit des gesamten Patientenkollektivs lag bei 54 ± 21 cm/sec. In der Gruppe mit LAT lag sie bei 42 ± 10 cm/sec. In verschiedenen Untersuchungen konnte herausgefunden werden, dass Vorhofflussgeschwindigkeiten von weniger als 25 cm/sec mit dem Auftreten von spontanem Echokontrast und linksatrialem Thrombus vergesellschaftet sind (MUGGE et al, 1994; BURKHARD-MEIER et al, 2002). Beim Gesunden werden Vorhofflussgeschwindigkeiten von > 100 cm/sec gemessen. In allen 3 Gruppen war der Durchmesser des linken Vorhofes über die üblichen Werte bei Patienten mit Sinusrhythmus hinaus vergrößert. In der Untersuchung von VON DER RECKE et al (2002) entsprach die durchschnittliche Größe des linken Vorhofes bei den Patienten mit Vorhofflimmern mit $50,5 \pm 7,5$ mm in etwa den Durchschnittsgrößen unserer Patienten (48 ± 6 mm). Es wurde ebenfalls eine Kontrollgruppe ohne Vorhofflimmern untersucht, die einen signifikant ($p=0,0002$) geringeren Vorhofdurchmesser hatten, als die Gruppe mit Vorhofflimmern. Diese Untersuchung stützt die Aussage, dass Vorhofflimmern zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs führt und aber auch eine Stase induzieren kann, und somit das Risiko für eine Thrombenbildung zusätzlich erhöht. Die Patienten mit einem linksatrialen Thrombus wurden für erneut 3-4 Wochen, den Leitlinien entsprechend antikoaguliert. Die Patienten mit spontanem Echokontrast wurden wie geplant elektrisch kardiovertiert. Die Antikoagulationswerte nach Kardioversion lagen uns nur sehr lückenhaft vor so, dass wir hierüber keine valide Aussagen treffen können.

Bezüglich der Dauer der Antikoagulation fanden sich in unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede der Gruppen. Eine minimale Dauer von 3 Wochen war durch unsere Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Die mittlere Antikoagulationsdauer lag

insgesamt bei 64 Tagen, in der Gruppe mit kardialen Thrombus sogar bei über 80 Tagen. Tendenziell könnte man sagen, dass die Dauer der Antikoagulationsphase keinen Einfluss auf die Bildung von Thromben hat, wenn sie über mindestens 21 Tage erfolgt.

Durch unsere Untersuchung können wir keine signifikante Aussage über den Einfluss der Arrhythmiedauer auf die Bildung von Vorhofthromben treffen, weil nicht bei allen Patienten diesbezügliche Daten zu erheben waren. Da sehr viele Patienten asymptomatisch waren, liegt uns als Zeitpunkt des Beginns des Vorhofflimmerns nur ein EKG vor, das meist nur zufällig von dem behandelnden Arzt durchgeführt wurde. Wichtig zu wissen ist, dass natürlich mit zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns die kardiale Funktion durch Umbauvorgänge am Herzen (atrial remodeling) beeinträchtigt wird. Somit kommt es zunehmend zu Stase induzierenden Phänomenen, die die Bildung von Thromben unterstützen.

Wenn wir nun die möglichen Ursachen zur Begünstigung einer Thrombenbildung bei chronischem Vorhofflimmern untersucht haben, ist es auch wichtig zu wissen, wie viele Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes eine Embolie entwickelt haben. Wir konnten bis zum Ende der Nachuntersuchung 4 Wochen post Kardioversion keine einzige zerebrale Embolie dokumentieren.

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte sind verschiedene Studien durchgeführt worden, um die optimale Antikoagulationsstrategie zu finden. Wichtig ist die richtige Auswahl des Antikoagulanz in Abhängigkeit der Grund- und Begleiterkrankungen. Es können verschiedene Medikamente zur Antikoagulation als Thromboseprophylaxe eingesetzt werden: Vit. K- Antagonisten, niedermolekulare Heparine, unfractionierte Heparine und Aspirin. Die gängigsten Antikoagulantien sind die Vitamin K- Antagonisten. Niedermolekulare und unfractionierte Heparine wurden von den niedergelassenen Ärzten nicht eingesetzt. Die Patienten erhielten diese Art der Antikoagulantien nur während des stationären Aufenthaltes vor elektiver Kardioversion, wenn sie zu diesem Zeitpunkt ineffektiv antikoaguliert waren.

Da unsere Untersuchung retrospektiv erfolgte, hatten wir keinen Einfluss auf die Auswahl der Antikoagulationstherapie. In unserer Untersuchung wurden am häufigsten Vit. K-Antagonisten zur Antikoagulation verwendet. Es fanden sich aber kaum Unterschiede in der Häufigkeit der verwendeten Antikoagulantien zwischen den drei Gruppen (SEC, LAT, unauffälliges TEE). In der Gruppe der Patienten mit unauffälliger transösophagealer Echokardiographie hatten 47% eine Kombination aus mehreren Antikoagulantien während der Antikoagulationsphase eingenommen. So z. B. gerade in der Anfangsphase der Antikoagulation, wo überlappend Marcumar und Heparine appliziert werden, bis der

therapeutische Bereich der Vit. K-Antagonisten erreicht ist; 44% nahmen nur Vit. K-Antagonisten ein. Die Patienten mit linksatrialem Thrombus waren zu 40% nur mit Vit. K-Antagonisten antikoaguliert und zu 40% durch eine Kombination mehrerer Medikamente. Auch bei den Patienten mit spontanem Echokонтраст in der Echokardiographie waren 40% mit Vit. K-Antagonisten eingestellt. Diese von uns ermittelten Daten sind aufgrund der geringen Fallzahlen nur eingeschränkt beurteilbar. Sie zeigen jedoch auf, dass nach wie vor die Antikoagulation mit Vit. K-Antagonisten die Standardtherapie ist.

Es gibt mehrere Studien, die versuchten, die Effektivität der einzelnen Antikoagulantien zu ermitteln und miteinander zu vergleichen. In allen randomisierten Studien, die eine orale Antikoagulation mit einer Placebo- oder Kontrollgruppe durchgeführt hatten, konnte eine signifikante Reduktion der zerebrovaskulären Ereignisse pro Jahr nachgewiesen werden (PETERSEN et al, 1989; EZEKOWITZ et al, 1992; EAFT, 1995; LAUPACIS et al, 1998). Eine Ausnahme bildet hier die CAFA-Studie, die wegen der schon vorliegenden Ergebnisse anderer Studien frühzeitig gestoppt wurde (CONNOLLY et al, 1991).

In der Intensität der Antikoagulation variierte in den verschiedenen Studien deutlich. Die BAATAF- und SPINAF-Studien legten den INR-Zielbereich bei 1,5 - 3 fest. Letztendlich zeigten sich hier keine wesentlich anderen Thrombembolieraten, als bei intensivierter Therapie mit INR- Zielbereichen von 2,0 - 3,5 (SPAF) und 2,8 - 4,2 (AFASAK) (BAATAF, 1990; KIENAST, 1994). Die SPAF III-Studie verglich eine niedrige dosierte Warfarin-Therapie kombiniert mit Aspirin 325mg/Tag mit der herkömmlichen Warfarin-Therapie. Diese Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, weil sich herausstellte, dass die Gruppe mit geringer Warfarin-Dosierung plus Aspirin 325 mg ein signifikant höheres ($p < 0,0001$) Thrombembolierisiko hatte, wie die Gruppe mit üblicher Warfarin- Dosierung. (EZEKOWITZ et al, 1992; KIENAST, 1994; SPAF, 1996; STERN et al, 2000).

Entsprechend der Leitlinien spricht man bei Vit. K-Antagonisten von einer effektiven Antikoagulation, wenn die INR-Werte zwischen 2 und 3 liegen. In der EAFT-Studie (1995) konnte herausgefunden werden, dass bei einem INR unter 2 die Effektivität der Antikoagulation vermindert ist. Es wurde aber nicht untersucht, in welchem INR-Bereich ($< 1,5$ oder $1,6-2$) diese Reduktion am größten ist. HYLEK et al (1996) haben ebenso herausgefunden, dass das Schlaganfallrisiko bei einem $INR < 2$ ansteigt, und somit eine Antikoagulation mit einem $INR > 2$ effektiver vor Thrombembolien schützt. Es wird hier ebenfalls ein Zielbereich von INR 2-3 empfohlen. Wir haben uns an den Leitlinien für Vorhofflimmern

orientiert und den Zielbereich bei einer Antikoagulation mit Vit. K-Antagonisten zwischen INR 2 und 3 festgelegt. Gerade Patienten mit vorausgegangener TIA oder Apoplex und begleitendem Vorhofflimmern sind hochgradig gefährdet, thrombembolische Ereignisse zu erleiden. Sie profitieren nachweislich von einer Antikoagulationstherapie mit Warfarin. Aspirin wäre in diesem Falle keine suffiziente Therapieoption (HART et al, 2004).

EZEKOVITZ et al (1992) führten ebenfalls eine Untersuchung durch, in der sie Patienten mit einer niedrig dosierten Antikoagulation mittels Warfarin mit einer Placebo-Gruppe bezüglich Schlaganfallhäufigkeit und hämorrhagische Ereignisse im Verlauf eines Jahres verglichen. Ziel-INR war 1,2-1,5. Von den antikoagulierten Patienten erlitten pro Jahr 0,9% einen Schlaganfall versus 4,3% in der Placebogruppe ($p=0,001$). Dieser INR-Bereich von 1,2-1,5 ist verglichen mit den Leitlinien eigentlich im ineffektiven Bereich. Die schwerwiegenden Blutungskomplikationen (alle gastrointestinal) lagen in der Placebogruppe bei 0,9% jährlich, in der Gruppe mit oraler Antikoagulation bei 1,3% pro Jahr. Leichtere Blutungen traten bei 10,5% jährlich in der Placebogruppe und bei 14% jährlich in der Warfaringruppe auf ($p=n.s.$). Diese Daten beziehen sich auf Patienten ohne vorausgegangene zerebrale Ereignisse.

TORN et al (2004) haben ebenfalls die Intensität der oralen Antikoagulation in Hinblick auf Komplikationen wie z.B. hämorrhagische Ereignisse und systemische Embolien untersucht. Es wurden zwei Ziel-INR Bereiche (3-4,5 und 2,5-3,5) miteinander verglichen. Wie zu erwarten, waren in der niedrig eingestellten Gruppe weniger Blutungsereignisse zu beobachten. Überraschend war aber auch eine geringere thrombembolische Rate. Zu bedenken ist aber, dass die Patienten aus verschiedenen Gründen antikoaguliert waren (Vorhofflimmern, Mitralklappenersatz, cerebrale Ischämie) und ein unterschiedliches Risikoprofil hatten (TORN et al 2004). Diese Ergebnisse sind somit für Patienten mit Vorhofflimmern nur eingeschränkt aussagekräftig.

Der INR sollte nicht über 3 ansteigen, weil damit auch das Risiko von Blutungskomplikationen ansteigt. Die Intensität der Antikoagulation ebenso wie klinische Patientencharakteristika und die Dauer der Antikoagulation spielen bei Blutungskomplikationen eine Rolle.

KLEIN et al (2003) verglichen eine kurze Phase einer Antikoagulationstherapie und anschließende TEE gesteuerte Kardioversion mit der Antikoagulationstherapie bei Vorhofflimmern unter Warfarin entsprechend der Leitlinien. In der Gruppe mit TEE

kontrollierter Therapie traten signifikant weniger Blutungsereignisse auf ($p=0,025$). Eine Kontrolle durch eine transösophagealen Echokardiographie ist zwingend notwendig wegen weitaus weniger intensivem antikoagulatorischem Effekt durch die zur kurze Antikoagulationszeit. Eine TEE gesteuerte Kardioversion ist eine alternative Strategie, um die Antikoagulationszeit zu verkürzen.

GO et al (2003) verglichen ebenfalls Patienten mit Warfarin und ohne Aspirin bzw. Warfarin und Aspirin miteinander. Vergleichsparameter waren thrombembolische und hämorrhagische Ereignisse. Unter Warfarin kam es zu 51% weniger thrombembolischer Ereignisse als ohne Antikoagulation oder Aspirin, eine erhöhte Inzidenz von Blutungskomplikationen konnte nicht festgestellt werden.

In unserer Untersuchung kam es während der Antikoagulationsphase zu keinen hämorrhagischen Ereignissen.

Bezüglich der nicht-oral applizierbaren Antikoagulantien, unterscheidet man zwischen unfractioniertem Heparin und niedermolekularem Heparin. Unfractioniertes Heparin muss zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern als Vollheparin- Dosierung appliziert werden, Zielbereich 1,5 - 2fache der normalen PTT in sec (HIRSH et al, 2001). Diese Art der Antikoagulationstherapie wird im ambulanten Bereich nur sehr selten durchgeführt und spielt nur während eines stationären Aufenthaltes eine Rolle.

Die kürzlich veröffentlichte ACE- Studie vergleicht zwei verschiedene Methoden der Antikoagulation bei Vorhofflimmern vor elektiver elektrischer Kardioversion. Entsprechend der herkömmlichen Methode der Antikoagulation wurde ein Teil der Patienten überlappend mit unfractioniertem Heparin intravenös und mit einem oralen Vitamin K Antagonisten behandelt. Die vergleichende Methode sieht nur eine subkutane gewichtsadaptierte Verabreichung eines niedermolekularen Heparins (NMH) vor. Die Antikoagulation mit einem NMH war bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Thrombembolien, Mortalität und Blutungskomplikationen der herkömmlichen Antikoagulationsmethode nicht unterlegen (WYSE et al, 2002; STELLBRINK et al, 2004). Der Vorteil der niedermolekularen Heparine besteht in der zweimaligen subkutanen Verabreichung ohne Effektivitätskontrollen, ein geringeres Risiko, hämorrhagische Ereignisse zu erleiden und im Notfall die schnelle Antagonisierung (ALBERS et al, 2001; HIRSH et al, 2001; BECHTOLD et al, 2003).

In unserer Untersuchung haben wir keinen Unterschied bezüglich der verschiedenen Antikoagulationsmethoden und der Bildung von einem Vorhofthrombus erkennen können.

Aufgrund unseres nur sehr geringen Patientenkollektivs ist dies nicht möglich gewesen. Auffallend war, dass kein Hausarzt in der Anfangsphase der Antikoagulation einen Vit. K-Antagonisten überlappend mit unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin verabreichte. Trotz schon der 1983 eingeführten Standardisierung der Gerinnungswerte unter Vit. K-Antagonisten gaben über die Hälfte der behandelten Ärzte die Quick- Werte statt der INR- Werte an (MOLL et al, 1999). In den Kliniken und auch bei den niedergelassenen Ärzten werden ältere Patienten oft nicht mit Vit-K-Antagonisten oder Heparin antikoaguliert aus Angst vor Blutungskomplikationen durch eingeschränkte Compliance. Doch gerade bei diesen älteren Patienten findet man erheblich mehr Risikofaktoren unter Vorhofflimmern ein thrombembolisches Ereignis zu erleiden. Gerade hier wäre also der Profit einer effektiven Antikoagulationstherapie enorm. Gut führbare ältere Patienten sollten daher effektiv antikoaguliert werden (EZEKOWITZ et al, 2003).

Die Effektivität und Ineffektivität der Antikoagulation war ein wesentlicher Bestandteil unserer Untersuchung. Signifikante Unterschiede bezüglich der prozentualen Anteile der effektiven und ineffektiven Antikoagulationsdauer, bezogen auf die gesamte Dauer der Antikoagulation bestand lediglich zwischen der Gruppe mit SEC und der Gruppe mit unauffälligem TEE- Befund. Hier zeigten sich in der Gruppe mit unauffälligem TEE signifikant mehr prozentuale effektive Antikoagulationsphasen als in der Gruppe mit SEC; ebenso fand man dort weniger Phasen der ineffektiven Antikoagulation als in der Gruppe mit SEC. Bezogen auf die Gruppe mit LAT zeigen sich keinerlei signifikante Ergebnisse.

Tendenziell lässt sich aber dennoch sagen, dass auch hier mehr ineffektive als effektive Antikoagulationsphasen bestehen. Die fehlende Signifikanz könnte auf die sehr geringen Fallzahlen in dieser Gruppe (n=5) zurückzuführen sein. Wenn man sich aber die graphische Darstellung (Abbildung 15) anschaut, erkennt man, dass in der Gruppe mit LAT gerade in der Endphase der Antikoagulation die Patienten sehr ineffektiv antikoaguliert waren. In den beiden anderen Gruppen waren die Patienten kurz vor der transösophagealen Echokardiographie effektiver eingestellt. HORSTKOTTE et al (2004) vertreten die Auffassung, dass die Inzidenz der Komplikationen eher von der Stabilität als von der Intensität der Antikoagulation abhängig ist. Wenn wir uns nochmals die Abbildung 15 anschauen erkennen wir in allen 3 Gruppen stark divergierende INR/ PTT Werte. Die INR- Mittelwerte scheinen in der Gruppe mit SEC am instabilsten zu sein. Bezogen auf die PTT- Mittelwerte findet man eine große Varianz in der Gruppe mit LAT. Um hierüber aber eine valide Aussage

treffen zu können, hätten die Messungen alle in standardisierter Form abgenommen und untersucht werden müssen. Ebenfalls hätten die Messungen in gleichen Abständen erfolgen müssen.

Die Zukunftsaussichten bezüglich der Antikoagulantien scheinen vielversprechend zu sein. Ximelagatran, eine neue Wirksubstanz zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern, wurde in der SPORTIF III- Studie (2003) mit Warfarin verglichen. Ximelagatran ist der erste orale direkte Thrombin- Inhibitor. Die Anwendung ist denkbar einfach, ein therapeutisches Monitoring und Dosisadaptation sind während der Behandlung nicht notwendig, ähnlich wie bei den NMH, die jedoch eine s.c. Injektion zweimal täglich voraussetzen.

In der Studie wurden 2 Gruppen gebildet, eine Warfarin- Gruppe und eine Ximelagatran- Gruppe. Endpunkte waren ein embolisches systemisches Ereignis oder ein Schlaganfall. Beide Gruppen waren bezüglich des Risikoprofils ein embolisches Geschehen zu erleiden gut vergleichbar. Ziel- INR der Warfarin- Gruppe war 2-3, also entsprechend der Leitlinien. Man fand nun heraus, dass die mit Ximelagatran behandelten Patienten ein signifikant geringeres Risiko hätten, einen Schlaganfall zu erleiden ($p=0,018$). Ebenso war die Häufigkeit der Blutungskomplikationen signifikant niedriger ($p=0,007$). Dies bezieht sich besonders auf die leichten Blutungen, bezüglich schwerwiegender Hämorrhagien ist lediglich eine Tendenz zugunsten des Thrombin- Inhibitors zu erkennen (HALPERIN, 2003; PETERSEN et al, 2003). Das Gesamtergebnis der Untersuchung wird im Wesentlichen von der Ineffektivität der Vit. K- Antaginsten- Therapie bestimmt. Während der Untersuchung lagen nur 66% der Patienten der Warfarin-Gruppe im INR- Zielbereich 2-3. Weitet man den Zielbereich auf 1,8-3,2 INR aus, so findet man immerhin schon 81% der Patienten darin. Die übrigen 19% sind entweder viel zu niedrig eingestellt und somit absolut ineffektiv antikoaguliert, oder aber viel zu hoch eingestellt und somit einem sehr hohen Blutungsrisiko ausgesetzt. Klar ist, dass bei Vit. K- Antagonisten nur eine gute Einstellung im Bereich von INR 2-3 einen effektiven Schutz vor Thrombembolien gewährleistet. Außerhalb dieses Bereiches besteht kein effektiver Schutz oder ein zu hohes Blutungsrisiko. Seitens des Patienten fordert Warfarin eine sehr hohe Compliance aber auch eine gute Einstellung und laufende Kontrollen durch den behandelten Arzt.

Ximelagatran ist nicht als Substanz per se wirkungsvoller sondern durch seine einfache Handhabung benutzerfreundlicher. Aufgrund der höheren Kosten bleibt Ximelagatran zunächst älteren Patienten mit hohem Blutungsrisiko vorbehalten. Vorteil dieser Substanz ist wie schon erwähnt eine geringe Interaktion mit Nahrung oder anderen Medikamenten, keine

Notwendigkeit einer Dosisanpassung sowie fortlaufender Effektivitätskontrollen. Nachteilig ist eine Applikation von zweimal pro Tag und eine relative Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter renaler Funktion, weil Ximelagatran renal eliminiert wird. Aber gerade ältere Patienten haben aufgrund vaskulärer Erkrankungen eine schlechte Nierenfunktion und würden somit Ximelagatran akkumulieren und einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt werden (STÖLLBERGER et al, 2004). Zu erwähnen gilt noch, dass unter Ximelagatran ein Leberenzymanstieg zu beobachten war. Nach erster Datenlage kann diese Substanz trotzdem auch bei Lebererkrankungen, bei denen Warfarin kontraindiziert ist verabreicht werden (HANKEY et al, 2004).

Die AFFIRM-Studie und die RACE-Studie sind zwei große Untersuchungen, die gezeigt haben, dass bei paroxysmalem Vorhofflimmern die Antikoagulation trotz wiederhergestelltem Sinusrhythmus nach Kardioversion weiter fortgesetzt werden sollte, anstatt wie bisher nur für 4 Wochen nach Kardioversion (REIFFEL, 2003; Wyse et al 2002). Des Weiteren sollte grundsätzlich überlegt werden, ob der Patient rhythmuskontrolliert oder frequenzlimitierend therapiert werden soll. Die AFFIRM- und die RACE-Studien haben beide Behandlungskonzepte u.a. bezüglich der Mortalität miteinander verglichen. In der RACE-Studie gab es keine signifikanten Unterschiede der Mortalitätsrate beider Gruppen. In der AFFIRM-Studie lag die Gesamtmortalitätsrate der rhythmuskontrollierten Patienten bei 23,8% versus 21,3% bei den frequenzkontrollierten Patienten ($p=0,08$). Als Grund für die etwas höhere Mortalitätsrate wird eine erhöhte Inzidenz von Torsade-de-points Tachykardien und bradykardem Herzstillstand angegeben (MICKLEY et al, 2004; HAGENS et al, 2004).

Im Rahmen der Selektion der Patienten entsprechend der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, bildete sich eine zweite Untersuchungsgruppe (Gruppe B), die weniger als 21 Tage antikoaguliert war. In dieser Gruppe hatten 3 Patienten (14%) einen spontanen Echokontrast und 4 Patienten (18%) einen Vorhofthrombus. Bezüglich der uns am wichtigsten erscheinenden Daten verglichen wir die beiden Hauptgruppen miteinander. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Geschlecht, Dauer der Arrhythmie, Stadium der Herzinsuffizienz und Dauer der ineffektiven Antikoagulation. In der Gruppe A, also die Patienten mit mindestens 21tägiger Antikoagulation, waren signifikant mehr Männer. Ebenso waren hier die Dauer der Arrhythmie und die Phasen der ineffektiven Antikoagulation höher. Generell kann man in beiden Gruppen keine definitive Aussage über eine Thrombenbildung

und die sie begünstigenden Faktoren treffen. Gerade zur Beurteilung der Thrombenbildung in der Gruppe A, Antikoagulationsdauer länger als 21 Tage, müsste man eine Vergleichsgruppe mit effektiv antikoagulierten Patienten heranziehen und diese dann einer transösophagealen Echokardiographie unterziehen.

Weder epidemiologische, klinische noch echokardiographische Daten lassen Rückschlüsse auf das Vorkommen und die Häufigkeit kardiogener Thromben zu. Auch in der Gruppe der Patienten mit SEC konnten wir keine definitiven prädiktiven Faktoren für das Auftreten von Thromben erkennen. Es lässt sich aber dennoch zeigen, dass bei einer Thrombusrate von 9% eine Antikoagulation vor Kardioversion bzw. eine transösophageale Echokardiographie indiziert sind, um eine Thrombenbildung zu verhindern und somit das Risiko zerebraler thrombembolischer Ereignisse zu reduzieren. War die Antikoagulationsphase ineffektiv sollte zum Thrombenausschluss eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden. Dies ist ebenfalls dann sinnvoll, wenn die Antikoagulationsphase verkürzt werden soll. Bei Nachweis eines linksatrialen Thrombus darf die geplante Kardioversion erst nach erneuter 4-wöchiger Antikoagulation und neuerlicher transösophagealer Echokardiographie durchgeführt werden, wenn ein Thrombus ausgeschlossen werden konnte. Gibt es einen Zusammenhang zwischen epidemiologischen, echokardiographischen Parametern und der Häufigkeit des Auftretens von Vorhofthromben? Welche Faktoren begünstigen das Auftreten von Vorhofthromben? In unserer Untersuchung suchten wir nach solchen Einfluss nehmenden Faktoren. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten Parameter zwischen der Gruppe mit LAT, SEC und der Gruppe mit unauffälligem TEE.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind aufgrund des geringen Patientenkollektivs und der retrospektiven Datenerfassung nur eingeschränkt beurteilbar, lassen aber dennoch Tendenzen erkennen. Unabhängig von eventuellen Einflussfaktoren muss bei Vorhofflimmern vor Kardioversion bei ineffektiver Kardioversion zum Thrombenausschluss eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis:

- 1) Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE (2001) Antithrombotic Therapy in atrial fibrillation. Chest 119:194S-206S
- 2) Almassi GH, Schowalter T, Niedosi AC, Aggerwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroger AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE (1997) Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? Ann Surg 226:501-511
- 3) Andresen D, Brüggemann T, Ehlers C (1994) Klinik und Prognose des Vorhofflimmerns. Z Kardiol 83: 35-39
- 4) Asher CR, Klein AL (2003) Transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. Pace 26:1597-1603
- 5) Bechtold H, Gunzenhauser D, Sawitzki H, Fung S, Janssen D (2003) Anticoagulation with the low-molecular-weight heparin dalteparin (Fragmin) in atrial fibrillation and TEE- guided cardioversion. Z Kardiol 92(7):532-539
- 6) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silberhatz H, Kannel WB, Levy D (1998) Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham study. Circulation 98:956-952
- 7) Black IW, Fatkin D, Sagar KB, Khanderia bK, Leung DY, Galloway JM, Feneley MP, Walsh WF, grimm RA, Stollberger C, Verhorst PMJ, Klein AL (1994) Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. Circulation 89:2509-2513
- 8) Black IW, Hopkins AP, Lee LCL, Walsh WF (1991) Left atrial spontaneous echo contrast: A clinical and echocardiographic analysis. J Am Coll Cardiol 18:398-404
- 9) Breithardt G, Kottkamp H, Haverkamp W, Hindricks G, Fetsch Th, Borggreffe M (1994) Probleme der antiarrhythmischen Therapie bei Vorhofflimmern. Z Kardiol 83:63-69

-
- 10) Burkhard-Meier C, Crivaro M, Baer FM (2002) Transösophageale Echokardiographie zur Erfassung kardialer Embolie-Quellen. *Med Welt* 53:1-5
 - 11) Cairns J, Conolly S (1991) Nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 84: 469-481
 - 12) CammAJ (1997) Electrophysiology, pacing and Arrhythmia. *Clin Cardiol* 20:640-650
 - 13) Castello R, Puri S, (1996) In vivo and in vitro studies on the mechanism and clinical significance of spontaneous echocardiographic contrast in patients with atrial dysrhythmias. *Progr Card Dis* 39:47-56
 - 14) Channer KS (1999) Patients presenting acutely should be given anticoagulation with heparin. *BMJ* 319:453
 - 15) Chung MK (2003) Atrial fibrillation: Rate control is as good as rhythm control for some, but not all. *Cleve Clin J Med* 70: 567-573
 - 16) Collins L, Silverman DI, Douglas P, Manning WJ (1995) cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 92:156-159
 - 17) Connolly SJ, Laupacis A, Gent M et al for the CAFA-Study co investigators (1991) Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 18:349-355
 - 18) Coumel P (1996) Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J cardiovasc Electrophysiol* 7:99-1007
 - 19) Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DJ, Manning WJ (1998) Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 31:588-592
 - 20) Daniel WG, Erbel R, Kasper W, Visser CA, Engberding R, Sutherland GA, Grube E, Hanrath P, Maisch B, Denning K, Scharl M, Kremer P, Angermann C, Illiceto S, Curtius J, Mügge A (1991) Safety of transesophageal echocardiography. *Circulation* 83:817-821

-
- 21) Davis TME, Millns H, Strattom IM, Holman RR, Turner RC, (1999) Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus. *Arch Inter Med* 159:1097-1103
 - 22) De Belder MA, Lovat LB, Tourikis L, Leech G, Camm A (1993) Left atrial spontaneous contrast echoes- markers of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 14:326-335
 - 23) DeSilva RA, Grayboys TTS, Podrod PJ (1980) Cardioversion and defibrillation. *Am Heart J* 100:881-895
 - 24) Ewy GA (1992) Optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 86:1645-1647
 - 25) Ezekowitz MD, Netrebko PI (2003) Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Opin Cardiol* 18:26-31
 - 26) Ezekowitz ND, Bridgers SL, James KE, Garliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D (1992) Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation *N Engl J Med* 327:1406-1412
 - 27) Falk RH (1998) Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol* 82:10N-17N
 - 28) Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP (1994) Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 23:961-969
 - 29) Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay NG, Klein WW, Lévy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG (2001) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 22:1852-1923
 - 30) Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE (2003) Anticoagulation Therapie for stroke prevention in atrial fibrillation. *JAMA* 290:2658-2692

-
- 31) Goldman MJ (1960) The management of chronic atrial fibrillation. *Progr cardiovasc Dis* 2:465-479
 - 32) Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, Kingma JH, Crijns HJGM, Van Gelder IC (RACE-Study) (2004) Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 43:241-247
 - 33) Halperin JL (2003) Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIV III and V). *Am Heart J* 146:431-438
 - 34) Hankey GJ, Klijn CJ, Eikelboom JW (2004) Ximelagatran or warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Stroke* 35:389-391
 - 35) Hanna IR, Kolm P, Martin R, Reisman M, Gray W, Block PC (2004) Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): six-month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 43:1868-1872
 - 36) Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL (2000) Stroke with intermittent atrial fibrillation: Incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 35:184-187
 - 37) Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ (2004) Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 35:948-951
 - 38) Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V (2001) Guide to anticoagulant therapy: Heparin. *Circulation* 103:2994-3040
 - 39) Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE (2001) Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 119:64S-94S

-
- 40) Hoffmann E, Janko S, Reithmann C, Steinbeck G (2002) Auslösemechanismen von Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 91:24-32
 - 41) Hofmann T, Kasper W, Meinertz T, Geibel A, Just H (1990) Echocardiographic evaluation of patients with clinically suspected arterial emboli. *Lancet* 336:1421-1424
 - 42) Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation- pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 356:1789-1794
 - 43) Horstkotte D, Körfer R, Spannagl M, Völler H (2004) Orale Langzeitkoagulation: Wenn Patienten sich selber testen und einstellen. *Deutsches Ärzteblatt* 101:450
 - 44) Hylek EM, Skates SJ, Sheenan MA, Singer DE (1996) An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation of patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 333:5-10
 - 45) International Committee for Standardization in Haematology, International Committee on Thrombosis and Hemostasis. (1985) ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulation control. *Thromb Haemost* 53:155-156
 - 46) Joglar JA, Kowal RC (2004) Electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 22:101-111
 - 47) Jung J, Böhm M (2001) Vorhofflimmern- Diagnostik. *Dtsch med Wschr* 126: 1469-1471
 - 48) Jung J, Böhm M (2001) Vorhofflimmern- Therapie. *Dtsch med Wschr* 126:1472-1475
 - 49) Kamp O, Verhorst PMJ, Welling RC, Visser CA (1999) Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 20:979-985

-
- 50) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara P (1982) Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham Study. *N Engl J Med* 306:1018-1022
 - 51) Khan IA (2003) Atrial stunning: Determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 145: 787-794
 - 52) Kienast J (1994) Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern: Antikoagulation und antithrombozytäre Therapie. *Z Kardiol* 83:suppl. 5 49-58
 - 53) Klein AL, Grimm RA, Black IW, Leung DY, Chung MK, Vaughn SE, Murray RD, Miller DP, Arheart KL (1997) Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: The ACUTE pilot study. *Ann Intern Med* 126:200-209
 - 54) Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF (2001) Use for transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344:1411-1420
 - 55) Klein AL, Murray RD, Grimm RA, Li J, Apperson-Hansen C, Jasper SE, Goodman-Bizon AS, Lieber EA, Black IW (2003) Bleeding complications in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion randomized to transesophageal echocardiographically guided and conventional anticoagulation therapies. *Am J Cardiol* 92:161-165
 - 56) Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Ilstrup DM, Frye RL (1987) The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 317:669-674
 - 57) Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE (1998) Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 114: 579S-589S
 - 58) Lesbre JP (2003) [Value and indications of transesophageal echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation] *Arch Mal Coeur Vaiss* 96:871-879
 - 59) Leung DY, Black IW, Kranney GB, Hopkins AP, Walsh WF (1994) Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 24:755-762

-
- 60) Leung DY, Grimm RA, Klein A (1996) Transesophageal echocardiography-guided approach to cardioversion of atrial fibrillation. *Progr Cardiovasc Dis* 39:21-32
- 61) Lown B (1964) Modern concepts of cardiovascular disease: "Cardioversion" of arrhythmias. *Amer Heart Ass* 33:869-873
- 62) Lüderitz B (1998) *Herzrhythmusstörungen*. 5.Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 63) Manning WJ, Silverman DI, Gordon S, Krunholz HM, Douglas PS (1993) Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with the use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 328:750-755
- 64) Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS (1995) Transesophageal echocardiography facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: Final results of a prospective 4,5-year study. *J Am Coll Cardiol* 25: 1354-1361
- 65) Merino A, Hauptman P, Badimon L, Badimon JJ, Cohen M, Fuster V, Goldman M (1992) Echocardiographic "smoke" is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *J Am Coll Cardiol* 20:1661-1668
- 66) Mickley F, Löscher S, Hartmann A (2004) Aktuelle Aspekte der Elektrokardioversion bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. *Med Klin* 99:18-23
- 67) Moll S, Dietz R (1999) Quick-Wert und INR. *Deutsches Ärzteblatt* 96B2337- B2338
- 68) Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG (1994) Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 23:599-607
- 69) Neuss H (2000) Vorhofflimmern Teil IV: Thromboembolische Komplikationen. *Herz/Kreislauf* 32: 37-44

-
- 70) Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK (2001) Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344:1043-1051
- 71) Patten M, Maas R, Bauer P, Lüderitz B, Sonntag F, Dluzniewski M, Hatala R, Opolski G, Müller HW, Meinertz T (2004) Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias- results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 25: 1395-1404
- 72) Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE (1998) Pathophysiologie, Epidemiologie und Komplikationen des Vorhofflimmerns. *Internist* 39:2-11
- 73) Petersen P, Boysen G, Godtfredesen J, Andersen ED, Andersen B (1989) Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 28:175-178
- 74) Petersen P, Grind M, Adler J (2003) Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. J Am Coll Cardiol* 41:1445-1451
- 75) Petersen P, Kastrup J, Helweg-Larsen S, Boysen G, Godtfredsen J (1990) Risk factors for thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation, the Copenhagen AFASAK study *Arch Intern Med* 150:819-821
- 76) Reiffel JA (2003) Will direct thrombin inhibitors replace warfarin for preventing embolic events in atrial fibrillation? *Curr Opin Cardiol* 19:58-63
- 77) Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B (2000) Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 342:913-920
- 78) Schimpf T, Stellbrink C (2003) Antikoagulation bei Kardioversion von Vorhofflimmern. *Med Klin* 98:91-95

-
- 79) Schmidt J (1994) Prävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern. *Med Klin* 89:481-486
- 80) Schuchert A, Meinertz T (2002) Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Herz* 27:322-328
- 81) Seidl K, Rameken M, Drögemüller A, Vater M, Brandt A, Schwacke H, Bergmeier C, Zahn R, Senges J (2002) Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: Value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. *JACC* 39:1436-1442
- 82) Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, Nakai T, Reisman M, Di Mario C, Block P, Kramer P, Fleschenberg D, Krumdordf U, Scherer D (2002) Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 105:1887-1889
- 83) Singer DE (1998) Anticoagulation to prevent stroke in atrial fibrillation and its implications for managed care. *Am J Cardiol* 81:35C-40C
- 84) Späth G (1993) Vorhofflimmern. Beltz Verlag, Weinheim
- 85) SPORTIF III Investigators (2003) Stroke Prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 362:1691-1698
- 86) Stellbrink C, Nixdorff U, Hormann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA (2004) Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin trial (ACE). *Circulation* 109:997-1003
- 87) Stellbrink C, Hanrath P (2000) The optimal management of cardioversion of atrial fibrillation or flutter: still a `stunning` problem. *Eur Heart J* 21:795-798

-
- 88) Stern A, Altkorn D, Levinson W (2000) Anticoagulation for chronic atrial fibrillation. *JAMA* 283:2901-2903
- 89) Stöllberger C, Chnupa P, Abzieher C, Länger T, Finsterer J, Klem I, Hartl E, Wehinger C, Schneider B (2004) Mortality and rate of stroke or embolism in atrial fibrillation during long-term follow-up in the embolism in left atrial thrombi (ELAT) study. *Clin Cardiol* 27:40-46
- 90) Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J (2003) Is percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion an alternative to oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation? *Circulation* 107:11-12
- 91) Stöllberger C, Chnupa P, Kronik G, Bacht C, Brainin M, Schneider B, Slany J (1997) Embolien bei linksatrialen Thromben (ELAT-Studie): Sind spontaner Echokontrast, Thromben im linken Vorhof/Herzohr und Größe des linken Herzohrs Prädiktoren für das Auftreten von Embolien? *Wien med Wschr* 147:46-51
- 92) The AFFIRM-Investigators (2002) Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: The AFFIRM-Study. *Am Heart J* 143:991-1001
- 93) The Atrial Fibrillation Investigators (1997) The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation: Analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 157: 1237-1240
- 94) The Boston area anticoagulant trial for atrial fibrillation investigators (1990) Effect of low-dose Warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 323:1505-1511
- 95) The European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group (1993) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 342:1255-1262
- 96) The European Atrial Fibrillation Trial Study Group (1995) Optimal oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 333:5-10

-
- 97) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1996) Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 348:633-638
 - 98) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1996) Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 156:409-416
 - 99) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1994) Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 343:687-691
 - 100) The Stroke Prevention in atrial fibrillation Investigators (SPAF) (1992) (a) Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 116:1-5
 - 101) The Stroke Prevention in atrial fibrillation Investigators (SPAF) (1992) (b) Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: echocardiographic features of patients at risk. *Ann Int Med* 116:6-12
 - 102) Torn M, Van der Meer FJM, Rosendaal FR (2004) Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 164:668-673
 - 103) Tsai CF, Tai CT, Chen SA (2003) Pulmonary vein ablation: role in preventing atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 18:39-46
 - 104) Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, Verwer R, Lie KI (1991) Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 68:41-46
 - 105) Von der Recke G, Schmidt H, Illien S, Lüderitz B, Omran H (2002) Use of transesophageal contrast echocardiography for excluding left atrial appendage thrombi in patients with atrial fibrillation before cardioversion. *J Am Soc Echocardiogr* 15:1256-1261

-
- 106) Wipf JE, Lipsky BA (1990) Atrial fibrillation. Thromboembolic risk and indications for anticoagulation. Arch Intern Med 150:1598-1603
- 107) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Green HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 347: 1825-1833

7. Anhang:

Abbildung 1:

Fragebogen zur Erhebung Patienten bezogener Daten:

Patienten- Fragebogen / dokumentierte und archivierte Daten

Persönliche Information
Name, Vorname
Alter
Geburtsdatum
Geschlecht
Größe (cm) und Gewicht (Kg)
Kopie des Marcumarausweises
Kontraindikationen
fehlende Einwilligung
KI gegen TEE
Datum TEE
Datum CV
Klinische Parameter
NYHA
CCS
Hämodynamisch Instabilität
Epidemiologie
Unbekannte Dauer des VHF
Anzahl der Rezidive
Dauer des VHF/
AFI
Bei AFI: Z.n. VHF
letzter dokument. SR

Z.n. CV ?
Z.n. Embolie?
Antikoagulation
Beginn der AC
Dauer der AC
Dauer der effektiven AC
Dauer der ineffektiven AC
längerfristige therapeut. AC (> 2 Mo)
Anzahl der Werte außerhalb des therapeut. Bereichs
Heparin (i.v./ s.c.)
niedermolek. Heparin
Vit. K- Antagonist
Vit. K und Heparin
sonstiges
niedrigste/ höchste PTT
niedrigste/ höchste INR
anti Xa Spiegel
Anzahl der kontrollierten Werte
Mittelwert INR/ PTT
letzter ineffektiver INR/ PTT vor TEE / CV
Grund für ineffektive AC
Hausarzt
TTE ⁷
LA - Größe
LVEDD / LVESD
Besonderheiten
FS in %

TEE
SEC
LAT
Besonderheiten
Vmax in LAA
Vmax in Mitralebene
MST
MI (Grad)
E- Welle/ Absolutwerte
Cardioversion
geplanter Zeitpunkt
tatsächlicher Zeitpunkt
Energie
Versuchsanzahl
INR bzw. PTT
Herzfrequenz vor CV
Herzfrequenz nach CV
Embolie
Bradykardie
Grunderkrankungen
Hypertonie
KHK
Vitium
DCM
Postop
sonstige
Begleiterkrankungen
Diabetes mellitus (Typ)
Niereninsuffizienz
Hypertonie
KHK
sonstige

Medikation
Digitalis
beta- Blocker
Ca- Antagonisten
ASS
Antiarrhythmika
ACE- Hemmer
Diuretikum
sonstige
Nachbeobachtung
Dauer
Komplikationen
Embolie
INR/ PTT vor Embolie
Rezidiv
AC - Medikation
niedrigstes INR/ PTT
höchster INR/ PTT
Anzahl der kontrollierten Werte
Mittelwert INR/ PTT
ASS
Stationär / ambulant vor und nach CV

Abkürzungen:

TEE:	Transösophageale Echokardiographie
CV:	Kardioversion
AF:	Vorhofflimmern
Afl:	Vorhofflattern
SR:	Sinusrhythmus
AC:	Antikoagulation
TTE:	Transthorakale Echokardiographie
LA:	Linker Vorhof
LVEDD:	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVESD:	Linksventrikulärer endsystolischer Druck
FS:	Fractional shortening
SEC:	Spontaner Echokонтраст
LAT:	Linksatrialer Vorhofthrombus
LAA:	Linkes Vorhofohr
MS:	Mitralstenose
MI:	Mitralinsuffizienz

Publikationen:

Die Daten der Dissertation wurden bisher in folgenden Fachzeitschriften veröffentlicht:

- 1) Stopp M, Kristen C, Sybrecht GW, Böhm M, Jung J (2002) Ist eine TEE-Untersuchung bei ineffektiver Antikoagulation vor elektiver elektrischer Kardioversion von Vorhofflimmern bei jedem Patienten erforderlich? Med Klin Abstract-Band 1, 97:110 (P-113)
- 2) Stopp M, Kristen C, Kusch O, Jung J (2002) TEE-Befunde bei ineffektiver Antikoagulation vor elektiver elektrischer Kardioversion von Vorhofflimmern. Z Kardiol 91·1:170 (P671)
- 3) Stopp M, Kristen C, Sybrecht GW, Jung J (2003) Ineffektive Antikoagulation vor elektiver elektrischer Kardioversion von Vorhofflimmern. DMW 23:1277-1281

Kongressteilnahmen:

2002: 108. Kongress der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin: Posterpräsentation
68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie: Posterpräsentation
SPIG 2003: Posterpräsentation

8. Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Privatdozent Dr. med. Jens Jung gilt großer Dank für die sehr gute und intensive Betreuung sowie für die Überlassung des Themas.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. med. Mathias Stopp für die tatkräftige Unterstützung und für Rat und Tat, mit der er mir zur Seite stand, meinen Dank aussprechen.

An dieser Stelle möchte ich auch meine Familie erwähnen für die Geduld und die Motivation die sie aufgebracht hat, während des Medizinstudiums und dem Fertigstellen dieser Dissertation.

9. Lebenslauf:

	Christina Kristen 01.03.1977 in Saarbrücken
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	ledig
Schulbildung	
1983 – 1987	<i>Grundschule</i> St. Elisabeth in Rockerhausen
1987 - 1996	<i>Gymnasium</i> Willi - Graf - Gymnasium in Saarbrücken
1996	Abitur
Beruflicher Werdegang	
Wintersemester 1996	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Homburg
1998 - 1999	Auslandsaufenthalt im Rahmen des ERASMUS- Programms an der medizinischen Fakultät der Universität in Rennes, Frankreich
April - Juli 2002	Chirurgisches PJ- Tertial im akademischen Lehrkrankenhaus Pitié- Salpêtrière in Paris, Frankreich
Mai 2003	3. Staatsexamen
August 2003 bis September 2004	Ärztin im Praktikum am Klinikum Saarbrücken in der Medizinischen Klinik II für Kardiologie, Angiologie und Pulmonologie
seit Oktober 2004	Assistenzärztin am Klinikum Saarbrücken in der Medi- zinischen Klinik II